ÜBERWACHUNG DER SCHWANGERSCHAFTEN VON DIABETISCHEN FRAUEN MIT ÖSTRIOLBESTIMMUNGEN IM MÜTTERLICHEN SERUM

Retrospektive Pilot-Studie mit Hilfe des Computer-Auswertungssystems „Mindius“

Albrecht Maikler

Diss.
München.
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0047

Aus der I. Universitäts - Frauenklinik
der Universität München

Direktor: Professor Dr. J. Zander

ÜBERWACHUNG DER SCHWANGERSCHAFTEN VON DIABETISCHEN FRAUEN MIT ÖSTRIOL-BESTIMMUNGEN IM MÜTTERLICHEN SERUM

Retrospektive Pilot- Studie mit Hilfe des Computer- Auswertungssystems "Mindius"

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Albrecht Maikler
aus Wildbad

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München:

Berichterstatter: Professor Dr. R. Goebel

Mitberichterstatter: Professor Dr. J. Zander

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.1985

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern und meiner Frau

in Dankbarkeit

Mein Dank an Herrn Professor Dr. J. Zander, Direktor der I. Universitäts- Frauenklinik München, für die Möglichkeit, in der Klinik die Promotionsarbeit durchführen zu können.

Herrn Professor Dr. R. Goebel möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die allzeitige, freundliche Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. Überla vom ISB München für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut; ebenso seinen Mitarbeitern Herrn Professor Dr. rer.biol.hum. Dipl.Math. D. Hölzel und Frau Karrer für ihre Betreuung und Beratung.

Frau Dr. B. Güthner und Herrn Dr. P. Beyersdorff danke ich für ihre kameradschaftliche und selbstlose Mitarbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG		1
B	MATERIAL UND METHODEN		3
	1.	Erhebungsbogen und Datenspeicherung	3
	2.	Auswertungssystem	3
	2.1	Synchronisation	5
	2.2	Verteilungsinformation	6
	2.2.1	Globale Verteilungsinformation	6
	2.2.2	Ereignis- Zeit- Diagramm	6
	2.2.3	Histogramm	9
	2.3	Mittlere Verlaufskurve	11
	2.4	Scatterdiagramm	13
	3.	Statistik	13
	4.	Patientinnen	14
C	ERGEBNISSE		17
	1.	Verlauf der Serumöstriolwerte in einer Gruppe von 19 Patientinnen	17
	1.1	Wertehäufigkeit der Serumöstriolwerte	17
	1.2	Zeitliche Verteilung der individuellen Serumöstriolmaxima	17
	1.3	Wochenmittelwertkurven von Östriol im Serum	18
	2.	Korrelation von Serumöstriol zu Serumöstron, -östradiol17ß, Östrogene im 24h- Urin und dem Geburtsgewicht	23
	2.1	Östriol : Östron	23
	2.2	Östriol : Östradiol-17ß	23
	2.3	Östriol : Östrogene im 24h- Urin	25
	2.4	Östriol : Geburtsgewicht	26

3. Verlauf der Tagesmittelwerte der Serum-östriolkonzentrationen bei 29 Pat. 27

3.1 Verlaufskurve 27

3.2 Verteilung der Serumöstriolwerte 29

3.3 Tagesschwankungen von Östriol im Serum 32

4. Vergleich des Verlaufs von Östriol im Serum zwischen Gruppe A und Gruppe B während der letzten 24 präpartalen Tage 32

4.1 Verlaufskurven 32

4.2 Verteilung der Serumöstriolwerte 32

5. Vergleich des Verlaufs von Östriol im Serum zwischen Gruppe C und Gruppe D während der letzten 24 präpartalen Tage 38

5.1 Verlaufskurven 38

5.2 Verteilung der Serumöstriolwerte 38

D DISKUSSION 44

E ZUSAMMENFASSUNG 50

F LITERATURVERZEICHNIS 51

A. EINLEITUNG

Vor Einführung des Insulins starben etwa 50 % der diabetischen Mütter während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Heute ist bei guter Stoffwechselführung die Gefährdung der Mutter kaum größer als die der gesunden Schwangeren (04,06,18,26). Durch intensive Überwachung der Schwangeren und Neugeborenen bei enger Zusammenarbeit zwischen Internisten, Geburtshelfern und Pädiatern kann die perinatale Mortalität auf unter 2 - 3 % gesenkt werden (17,25,28).

Ein wichtiger Überwachungsparameter, das intrauterine Befinden des Kindes zu beurteilen, ist die Bestimmung der Östrogene im 24- Stunden- Urin oder des Östriols im mütterlichen Serum. Da es bei der schwangeren Diabetikerin kurzfristig zur akuten fetalen Gefährdung und sehr rasch zum plötzlichen intrauterinen Fruchttod kommen kann, ist eine kurzfristige Information über das fetale Befinden notwendig. Von den Ergebnissen der Östriolbestimmung im Serum wird daher eine raschere Entscheidungshilfe erwartet als von den Ergebnissen der Urinöstrogen- Bestimmung, zumal bei Urinöstrogen- Konzentrationen im Bereich der Norm intrauterine Fruchttode beschrieben werden (03,12).

In der vorliegenden Studie werden die Ergebnisse der Bestimmung des unkonjugierten (freien) Östriols im mütterlichen Serum, die bei der Überwachung von diabetischen Schwangerschaften eingesetzt wurden, dargestellt und diese mit denen anderer biochemischer Parameter - insbesondere 24-Stunden- Urin - verglichen. [xx]

[xx] Die Bedeutung der Östrogenbestimmungen im 24-Stunden-Urin und der Bestimmung von Östron und Östradiol-17ß im mütterlichen Serum bei der Überwachung von diabetischen Frauen werden in den Promotionsarbeiten von Frau Dr. B. Güthner (16) und Herrn Dr. P. Beyersdorff (01) behandelt.

Es muß betont werden, daß diese Arbeit nur als Pilot-Studie zu werten ist. Die Untersuchung beruht auf einer Dokumentation und verfolgt als wesentliches Ziel, die Art der Auswertung zu erproben und beispielhaft zu zeigen, was ein Computer für eine Trendaussage zu leisten vermag.

Damit könnte ein Weg vorgezeichnet werden, der prospektiv aus dem akuten Verlauf einer Risiko- Schwangerschaft dem Geburtshelfer bessere Entscheidungskriterien aufzeigt.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Erhebungsbogen und Datenspeicherung

Für diese Pilot- Studie wurde ein Erhebungsbogen erstellt, der aus fünf Teilen besteht:

Teil 1 betrifft anamnestische Daten der Mutter.

Teil 2 umfaßt Daten über die bestehende Schwangerschaft.

Teil 3 enthält Daten von laborchemischen und physikalischen Überwachungsmethoden (z.B. Kardiotokographie und Serumöstrogene).

Teil 4 des Bogens befaßt sich mit Indikation und Art der Entbindung.

Teil 5 enthält Angaben über die Beurteilung und Therapie des Neugeborenen.

Für jede Schwangerschaft wurde ein Erhebungsbogen angelegt, der 54 Querschnittsmerkmale mit je bis zu 1o Klassen, sowie 44 Verlaufsmerkmale (3o Tages- und 14 Stundenmerkmale)mit je bis zu fünf Klassen enthält.

Die Daten wurden vom Erhebungsbogen über die Dialogstation Transdata 81o3 eines Siemens- Terminal- Betriebssystems (BS) 2ooo eingetippt und in der Datenbank "SCHWAN" des Systems "MINDIUS" auf Platte (magnetische Schichten) gespeichert.
Die Daten sind anonymisiert und der Zugang zu ihnen ist über Passwörter und Sicherheitsschlüssel gesichert.

2. Auswertungssystem

Das Auswertungssystem ist Bestandteil des Systems "MINDIUS" und wurde von Prof. Dr. r.b.h.Dipl.-Math. D. Hölzel vom

Institut für Statistik und Biomathematik, München, entwickelt.
"MINDIUS" bedeutet Medizinisches Informationssystem zur Diagnostik- Unterstützung.
Für die genauere Beschreibung des Programms wird auf den Kommentar vom Institut für Medizinische Informationsbearbeitung, Statistik und Biomathematik verwiesen.
In dem System sind 5 Kommandoteile enthalten und 10 Logische Module (LM).
Von den Logischen Modulen waren für diese Studie wichtig:

LM 2 : Auswertung und Generierung von Merkmalen
LM 3 : Verlaufsdokumentation, Präsentation
LM 7 : Querschnittsdokumentation

Der Auswertungs- und Generierungsmodul LM 2 war der für die Auswertung der Studie maßgebliche Modul.
Er unterteilt sich wiederum in 3 Kommandogruppen:

a) Bitstringmanipulierende Kommandos: Ausgangspunkt einer Auswertung bildet die Definition eines zusammenhängenden Fallzahlbereichs (M,N; N-M=Max. 16000 Fälle) für die 4 Bitstringspeicher zur Verfügung stehen. Somit ist es möglich, Untergruppen zu bilden und zu vergleichen.
b) deskriptive Kommandos
c) Generierungskommandos

Die wichtigsten Möglichkeiten im LM 2 sind:

Verknüpfung von Bedingungen
a) von numerischen Daten
b) mit Zeitintervallen
c) mit Synchronisation

Von den Auswertungsmöglichkeiten im LM 2 wurden in dieser Studie angewandt:

1.) Synchronisation (siehe 2.1)
2.) Verteilungsinformation
    a) globale Verteilungsinformation (siehe 2.2.1)
    b) mittels Ereignis-Zeit-Diagramm und Batch (s.2.2.2)
    c) mittels Histogramm und Batch (siehe 2.3)

4.) Scatterdiagramm (siehe 2.4)

Im LM 3 können Verlaufsdaten dargestellt werden, durch
a) tabellarische Darstellung von Verlaufsdaten
b) Einzeldarstellung eines Verlaufmerkmals
c) graphische Darstellung

Dabei ist die Darstellung eines Merkmals zu maximal 4 verschiedenen Fällen aus dem temporären Verlaufsspeicher und/ oder Faktenbank möglich oder die Darstellung verschiedener Merkmale (maximal 4) zu einem Fall oder die Darstellung verschiedener Merkmale (maximal 4) zu verschiedenen Fällen.

Der LM 7 diente der Eingabe von Querschnittsdaten, die in diesem Modul auch wieder direkt abrufbar sind.

2.1 Synchronisation

Von der Möglichkeit der Synchronisation wurde in dieser Studie ausgiebig Gebrauch gemacht.
Synchronisiert wurde a) auf die letzte Periode
b) auf den Geburtstermin.

zu a) Da die Werte sich im großen Zeitraum der 32. bis 41. Schwangerschaftswoche abhängig u.a. vom Entbindungstermin und vom Einlieferungstermin zur stationären Überwachung nicht gleichmäßig verteilten, lagen nur ausnahmsweise genügend Werte zur Ermittlung von Tagesmittelwerten vor. Darum wurden mit dieser Synchronisationsart die Wochenmittelwertkurven erstellt (siehe z.B. Abb. 1).

zu b) Durch die Synchronisation auf den Geburtstermin wurde es möglich, z.B. den Verlauf der Östriolkonzentrationen aller Patientinnen gemeinsam vom Geburtstermin rückwirkend zu betrachten, ohne Rücksicht darauf, an welchem Schwangerschaftstag von

der letzten Periode ausgehend, sich jede Frau befand. Dadurch wurden die Werte auf den Zeitraum der letzten präpartalen Wochen konzentriert und die Ermittlung von Tagesmittelwerten war möglich (siehe z.B. Abb. 7).

2.2 Verteilungsinformation

2.2.1 Globale Verteilungsinformation

Das Beispiel 1 zeigt eine globale Verteilungsinformation:

```
VERTEILUNG    ZU        0037  OE 3
ANF: ST<1JS-37-XJTS-37
AUSW.:00019/00019
ANZAHL DER WERTE:                19
SUMME            :   0.33939990E 03
MITTELWERT       :   0.17863143E 02
STANDARDABW.     :   0.88323984E 01
VARIANZ          :   0.78011276E 02
MINIMUM          :   0.10000000E 02
MAXIMUM          :   0.50500000E 02
```

Beispiel 1: Verteilung der Maximalwerte des Merkmals oo37 (Serumöstriol) bei 19 Patientinnen. Der Mittelwert beträgt aufgerundet 17,9 ng/ml, die Standardabweichung 8,8 ng/ml. Die Maximalwerte bewegen sich zwischen 10 ng/ml und 50,5 ng/ml.

2.2.2 Ereignis- Zeit- Diagramm

Eine differenzierte Information über die Werteverteilung ist mit Hilfe von Ereignis- Zeit- Diagrammen möglich, wie das folgende Beispiel 2 zeigt:

```
E-Z DIAGRAMM ZU          0037  OE 3                (0-6754)
ANF: T/13G/16TS-37-Z;
AUSW.:00019/00019
X-ACHSE  ANZAHL DER WERTE
Y-ACHSE % M:    31.6
 Y
 I                 *
9I                 *
 I                 *
7I                 *
 I                 *
5I                 *
 I                 *
3I                 *                 *
 I                 * * * * * * * * * *   *   *       *
1I                 * * * * * * * * * *   *   *       *
 I-----------------*-*-*-*-*-*-*-*-*-*---*---*-------*X
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4
```

Beispiel 2: Wertehäufigkeit der Messungen von Serumöstriol (= Merkmal 0037) bei 19 Patientinnen im Zeitraum 14 Tage vor Entbindung bis Geburtstermin.

Auf der x- Achse ist die Anzahl der Werte von 0 bis 24 aufgetragen. Der Computer zeigt nicht mehr als 24 Klassen an, deshalb werden in der Klasse 24 sämtliche Frauen angegeben, die 24 und mehr Werte aufweisen (siehe auch Batch, rechte Vertikalspalte, unterste Zeile).

Die 24- Klassen- Einteilung gilt für jede bildhafte Darstellung im MINDIUS- System.

Auf der y- Achse wird die Anzahl der Patientinnen in % angegeben. Die Einteilung wählt der Computer nach dem Maximum selbst aus (hier: 31,6 %).

```
 ***0 AUSWERTUNG FUER KNOTEN 1 SCHWAN
E-Z DIAGRAMM ZU          0037  OE 3                (0-6754)
ANF: T/13G/16TS-37-Z;
AUSW.:00019/00019
SKALA    ANZAHL DER WERTE
00.      00  01.      00  02.      00  03.      00
04.      00  05.      00  06.      00  07.      06
08.      01  09.      01  10.      01  11.      01
12.      01  13.      01  14.      01  15.      01
16.      02  17.      00  18.      01  19.      00
20.      01  21.      00  22.      00  23.      00
24.      01
GESAMTHAEUFIGKEIT:      228
```

zu Beispiel 2: Numerische Anzahl der Werte

ANZAHL	WERTE	V 1	P 1
06	WERTE	0	0.00 %
07	WERTE	6	31.58 %
08	WERTE	1	5.26 %
09	WERTE	1	5.26 %
10	WERTE	1	5.26 %
11	WERTE	1	5.26 %
12	WERTE	1	5.26 %
13	WERTE	1	5.26 %
14	WERTE	1	5.26 %
15	WERTE	1	5.26 %
16	WERTE	2	10.53 %
17	WERTE	0	0.00 %
18	WERTE	1	5.26 %
19	WERTE	0	0.00 %
20	WERTE	1	5.26 %
21	WERTE	0	0.00 %
22	WERTE	0	0.00 %
23	WERTE	0	0.00 %
24ODER MEHR		1	5.26 %
SUMME		19	100.00 %

WENN KUMULIERT: SUMME=KUMULATION UEBER ALLE KLASSEN

1, 0-6754 T/13G/16TS=37-Z;

zu Beispiel 2: Batch. Die äquidistante Klasseneinteilung ist die Anzahl der Werte (1. Vertikalspalte). In der 2. Vertikalspalte V_1 ist die absolute Häufigkeit, d.h. die Anzahl der Patientinnen pro Klasse, d.h. hier pro Wert angegeben. In der 3. Vertikalspalte P_1 ist dementsprechend die Anzahl der Patientinnen in % angegeben; z.B. wurden im angegebenen Zeitraum bei 6 Patientinnen, das sind 31,58 % der 19 Patientinnen, die Serumöstriolwerte 7 Mal ermittelt.

2.2.3 Histogramm

Das Histogramm ist eines der wichtigsten deskriptiven Mittel dieser Studie. Mit Hilfe des Histogramms ist es möglich, die Verteilungsstruktur von Merkmalen oder Werten klar aufzuzeigen.
Im Beispiel 3 ist die Verteilung des Merkmals "Art der Entbindung" mit dazugehörigem Batch bei 19 Patientinnen dargestellt:

```
HISTOGRAMM    ZU R030.(0066) ART D.ENTBDG
AUSW.:00019/00019
X-ACHSE KL:00007
Y-ACHSE % M:   31.6
 Y
 I          *
9I          *
 I          *
7I          *
 I          *
5I * *      * *
 I * *      * *
3I * *      * * *
 I * * * * * * *
1I * * * * * * *
 I-*-*-*-*-*-*-*X
   0 1 2 3 4 5 6
```

Beispiel 3: Verteilung des Merkmals Art der Entbindung (Erläuterung s.o. und im folgenden Text)

ART D.ENTBDG	V 1	P 1	K 1	Q 1
K0:SPONTAN	3.I	15.79 %I	3.I	15.79 %I
K1:PR.SECTIO	3.I	15.79 %I	6.I	31.58 %I
K2:I/V+SPONT	1.I	5.26 %I	7.I	36.84 %I
K3:I/V+VK	1.I	5.26 %I	8.I	42.11 %I
K4:I/V+SECT.	6.I	31.58 %I	14.I	73.68 %I
K5:SPON+SECT	3.I	15.79 %I	17.I	89.47 %I
K6:SPO+VK,FO	2.I	10.53 %I	19.I	100.00 %I
SUMME	19.I	100.00 %I	19.I	100.00 %I

WENN KUMULIERT: SUMME=KUMULATION UEBER ALLE KLASSEN

1.- 0-9946 30R

zu Beispiel 3: Batch. Im Beispiel 3 sind auf der x- Achse 7 Klassen aufgetragen, die je einem Entbindungsmodus entsprechen:

K 0: Spontaner Wehenbeginn

K 1: primäre Sectio caesarea

K 2: intravenöse Geburtseinleitung bei nachfolgender Spontangeburt

K 3: intravenöse Geburtseinleitung und Vakuumextraktion oder Forceps

K 4: intravenöse Geburtseinleitung und Sectio caesarea

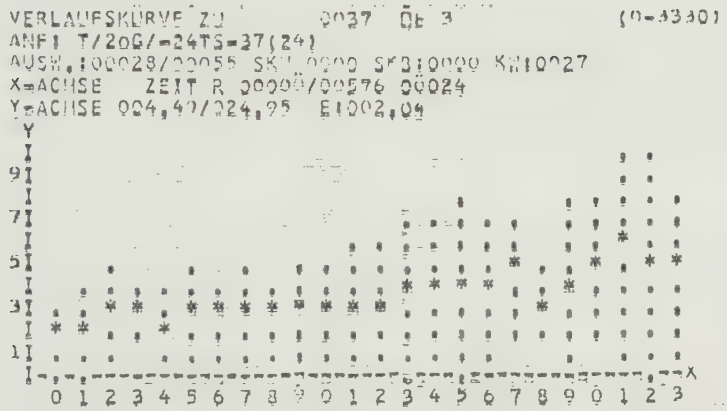
K 5: spontaner Wehenbeginn und Sectio caesarea

K 6: spontaner Wehenbeginn und Vakuumextraktion oder Forceps

Auf der y- Achse ist die Anzahl der Patientinnen in % aufgetragen. Die Einheit ist nach der maximalen Anzahl der Patientinnen errechnet (hier: 31,6 %).
Zur Erklärung des Batches siehe Ereignis- Zeit- Diagramm (2.2.2). Zusätzlich sind noch die absolute kumulierte Häufigkeit K_1 und die prozentuale kumulierte Häufigkeit Q_1 angegeben.

Mit Hilfe des MINDIUS- Systems war es möglich, zwei Zeiträume in einem Batch nebeneinanderzustellen und direkt zu vergleichen. In dieser Studie wurde, wie z.B. in Tabelle 5, die Werteverteilung in den beiden Zeiträumen des 24. bis 15. präpartalen Tages sowie der letzten 14 präpartalen Tage verglichen. Der Index 1 (also V_1, P_1 usw.) bezieht sich dabei auf den Zeitraum des 24. bis 15. präpartalen Tages, der Index 2 auf den Zeitraum der letzten 14 präpartalen Tage. V_o ist die Summe der absoluten Häufigkeiten beider Zeiträume ($V_1 + V_2$).

2.3 Mittlere Verlaufskurve



Beispiel 4: Mittlere Verlaufskurve von Serumöstriol bei 28 Patientinnen innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage (Erläuterungen s.u.).

Die mittlere Verlaufskurve ist ein wichtiges Mittel für die Darstellung dynamischer Verläufe. Aufgezeichnet werden Mittelwerte mit Standardabweichung und angegeben werden die Anzahl der äquidistanten Klassen für das vorgegebene Zeitintervall. Außerdem kann noch eine Tabelle angefordert werden mit Angabe der Besetzungszahlen, Mittelwert, Standardabweichung und Besetzungszahl für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (s.u.).
Im Beispiel 4 ist eine mittlere Verlaufskurve der Serumöstriolkonzentrationen bei 28 Patientinnen abgebildet. Es wurde auf den Geburtstermin synchronisiert und 24 Tage zurückgegangen. Auf der x- Achse ist die Zeit angegeben. Da auch hier nur 24 Klassen möglich sind, ist bei Stundenmerkmalen nur die Aufzeichnung über einen Tag möglich, d.h. der Mittelwert des jeweiligen Tages wird aus allen

Messwerten von 0 bis 24 Uhr ermittelt.
Auf der y- Achse stehen die Östriolwerte in ng/ml. Durch das begrenzte Maß der y- Achse, das im Computer- Programm vorgesehen ist, war nur eine unzureichende Werteauflösung zu erhalten. Deshalb wurden die Kurven dieser Studie mit den Plotterprogrammen erstellt, die für Hewlett- Packard entwickelt wurden (27).

VERLAUFSKURVE ZU 0037 Bt 3 (0=3330)
VIF: T/20G/-24TS-37(3.)
AUSW.:00028/00055 SKW:0000 SKB:0000 KW:0027
SKALA ZEIT R 2000'/00576 00024

KLASSE	ANZAHL	MITTELWERT	STAND.ABW.	ANZAHL KORR.	KQ
00.	0010	008,25	002,76	0006	,80
01.	0008	008,95	004,01	0004	,99
02.	0009	010,32	004,10	0008	,88
03.	0011	010,52	002,62	0007	,91
04.	0011	008,34	003,30	0005	,94
05.	0009	010,22	003,71	0005	,84
06.	0011	010,05	003,17	0010	,88
07.	0012	010,43	003,72	0006	,80
08.	0011	010,37	003,13	0007	,74
09.	0013	010,88	003,79	0010	,84
10.	0014	010,42	003,61	0009	,91
11.	0014	011,29	005,08	0009	,93
12.	0012	011,58	005,34	0010	,81
13.	0013	012,53	006,26	0009	,98
14.	0012	012,42	005,56	0009	,76
15.	0015	012,91	007,94	0009	,87
16.	0014	012,54	005,36	0009	,90
17.	0012	013,96	005,58	0008	,83
18.	0013	011,28	003,90	0009	,85
19.	0014	013,10	006,94	0012	,93
20.	0014	013,10	006,94	0012	,93
21.	0016	014,78	005,73	0013	,94
22.	0017	015,86	009,09	0013	,95
23.	0016	014,71	010,22	0012	,89
	0016	014,27	007,24	0000	

zu Beispiel 4: Tabelle (Erläuterungen s.o.)

2.4 Das Scatterdiagramm

ist die zweidimensionale Verteilung von Merkmalen und man kann damit die Linearität des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen feststellen. Dabei kann man von einer Korrelation ungleich null sprechen, wenn bei 3o Patienten der Korrelationskoeffizient größer als 0,35 ist, bei 20 Patienten muß der Korrelationskoeffizient größer als 0,43 sein (10).

Abbildung 3 zeigt das Scatterdiagramm zwischen den Mittelwerten der Östriol- und Östronkonzentrationen bei 25 Patientinnen am Ende der Schwangerschaft. Es liegt keine Korrelation vor. Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,02. Die Besetzungszahlen gruppieren sich um eine Parallele zur Kopfspalte.
Abbildung 5 zeigt dagegen ein Scatterdiagramm, wo eine deutliche Korrelation vorliegt: Korrelationskoeffizient 0,53. Hier gruppieren sich die Besetzungszahlen um eine diagonal verlaufende Gerade.

3. Statistik

Das Material beruht auf einer Dokumentation, nicht auf einer Versuchsplanung und ist statistisch nicht auswertbar. Die statistischen Auswertungsmöglichkeiten, wie Häufigkeitsverteilungen (Histogramme), Scatter- und Kontingenztafeln sind deshalb nur als Mittel der Deskription zu verstehen. Aus diesem Grund muß auch auf die Verwendung des Begriffes "Signifikanz" zugunsten von "Auffälligkeiten" verzichtet werden. Die bei der Auswertung gefundenen Auffälligkeiten können nur einer Trendaussage und der Erzeugung von Hypothesen über bestimmte Sachverhalte dienen.

4. Patientinnen

Mit dem Erhebungsbogen wurden 54 Schwangerschaften von Diabetikerinnen erfaßt. Die Patientinnen entbanden zwischen 1970 und 1977 in der I. Universitäts- Frauenklinik München und waren dort größtenteils auch überwacht worden.

Die Einteilung des Diabetes erfolgte nach White (29), wobei unter White A die Patientinnen zusammengefaßt wurden, bei denen der Diabetes zum Zeitpunkt der Schwangerschaft seit weniger als einem Jahr bekannt war.

Bei 29 der erfaßten 54 Schwangerschaften wurden mindestens einmal die Serumöstriolwerte gemessen. 27 Patientinnen hatten mindestens eine Messung in den letzten 14 Tagen vor dem Geburtstermin.

Für die Auswertung wurden nur die Patientinnen herangezogen, bei denen in den letzten 14 präpartalen Tagen mehr als sechs Messungen vorgenommen wurden. Das war bei 19 Patientinnen der Fall. Bei 14 der 19 Patientinnen lagen außerdem zum Vergleich mehr als zehn Werte der Urinöstrogen- Bestimmung vor.

Diese 19 Patientinnen werden nach White folgendermaßen unterteilt:

White A	4 Patientinnen
White B	8 Patientinnen
White C - F	7 Patientinnen

Bei der Untersuchung von Korrelationen mit Hilfe von Scattern wurden die Patientinnen berücksichtigt, bei denen entsprechende Werte vorlagen. So lagen z.B. bei 19 Patientinnen sowohl mindestens sechs Serumöstriolwerte innerhalb der letzten drei präpartalen Tage vor wie auch Angaben über das Geburtsgewicht des Neugeborenen.

Bei den 19 Patientinnen mit mehr als sechs Serumöstriolwerten innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage wurden Gruppenbildungen vorgenommen:

A (8 Pat.) Die Patientinnen wiesen einen spontanen Wehenbeginn auf (s. Beisp.3: K0, K5, K6).

B (11 Pat.) Geburtseinleitung durch intravenöse Gabe von wehenauslösenden Substanzen oder primäre Sectio caesarea (s. Beispiel 3: K1 bis K4).

In Korrelation zu den Urinöstrogenen entstanden aus demselben Kollektiv die Gruppen C und D:

C (6 Pat.) Die Östrogenausscheidung im 24- Stunden-Urin fiel am Tage der Geburt um mehr als 2o % ab im Vergleich zum Mittelwert der vorausgegangenen drei Tage.
Bei vier dieser Patientinnen wurde daraufhin die Geburt eingeleitet. Bei zwei Patientinnen wurde nach dem sogenannten Minimax-Prinzip mit der Entbindung noch gewartet: extrauterine Gefährdung durch noch erwartete Unreife des Kindes höher eingestuft als Verbleiben des intrauterinen Risikos durch die diabetische Grunderkrankung.

D (13 Pat.) Die Urinöstrogene zeigten keinen präpartalen Abfall.

Liste der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Anz.	Anzahl
GT	Geburtstermin
individ.	individuell
LP	Letzte Periode
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
$Ö_1$	unkonjugiertes Östron im Serum
$Ö_2$	unkonjugiertes Östradiol-17ß im Serum
$Ö_3$	unkonjugiertes Östriol im Serum
Pat.	Patientin(nen)
präp.	präpartal
proz.	prozentual
SSW	Schwangerschaftswoche
Stand.abweich.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle

C. ERGEBNISSE

1. Verlauf der Serumöstriolwerte in der Gruppe der 19 Patientinnen

1.1 Wertehäufigkeit der Serumöstriolwerte

Bei den 19 Patientinnen wurden in den letzten 24 präpartalen Tagen 332 Serumöstriolmessungen vorgenommen. Der niedrigste gemessene Wert betrug 1,0 ng/ml; der höchste 50,5 ng/ml.
Die Maxima lagen zwischen 1o ng/ml und 5o,5 ng/ml (siehe Beispiel 1).
Die Aufschlüsselung der Wertehäufigkeit in den letzten 14 präpartalen Tagen zeigt der Batch zu Beisp. 2.

1.2 Zeitliche Verteilung der individuellen Serumöstriol-Maxima

Der Zeitpunkt des letzten individuellen Serumöstriol-Maximums vor der Entbindung wird in der Tabelle 1 dargestellt. Hier zeigt sich, daß bei 19 der Patientinnen die Serumöstriolwerte ein absolutes Maximum in der Zeit zwischen 14 Tage vor der Geburt und dem Tag der Entbindung erreichten.
Bei 17 von 19 der Patientinnen lag dieses Maximum zwischen dem vierten präpartalen Tag und dem Tag der Entbindung (s. Tabelle 1).
Aus computertechnischen Gründen mußte die nachfolgend gezeigte Klasseneinteilung in 16- Stunden- Intervallen gewählt werden. Drei Klassen umfassen somit einen Zeitraum von zwei Tagen. Der Zeitraum 337 - 352 erstreckt sich von 0 Uhr bis 16 Uhr am Tag der Entbindung; der Zeitraum 353 - 368 von 16 Uhr am Entbindungstag bis 8 Uhr am darauffolgenden Tag.

ZEIT RELATIV		V 1	P 1
0 -	16	0.	0.00 %
17 -	32	0.	0.00 %
33 -	48	1.	5.26 %
49 -	64	0.	0.00 %
65 -	80	0.	0.00 %
81 -	96	0.	0.00 %
97 -	112	0.	0.00 %
113 -	128	0.	0.00 %
129 -	144	1.	5.26 %
145 -	160	0.	0.00 %
161 -	176	0.	0.00 %
177 -	192	0.	0.00 %
193 -	208	0.	0.00 %
209 -	224	0.	0.00 %
225 -	240	0.	0.00 %
241 -	256	3.	15.79 %
257 -	272	2.	10.53 %
273 -	288	2.	10.53 %
289 -	304	1.	5.26 %
305 -	320	2.	10.53 %
321 -	336	2.	10.53 %
337 -	352	2.	10.53 %
353 -	368	3.	15.79 %
369 -	384	0.	0.00 %
SUMME		19.	100.00 %

WENN KUMULIERT: SUMME=KUMULATION UEBER ALLE KLASSEN

1, 0-6754 T/13G/16TS-37-X;(24)

Tabelle 1: Zeitliche Verteilung der Serumöstriol- Maxima
V_1: Anzahl der Patientinnen
P_1: Anzahl der Patientinnen in Prozent

1.3 Verlauf der Wochenmittelwerte von Östriol im Serum bei 19 Patientinnen mit mehr als 6 Serumöstriolmessungen in den letzten 14 Tagen vor Geburtstermin

Abbildung 1 zeigt die Wochenmittelwertkurve der Serumöstriolkonzentrationen bei 19 Patientinnen mit Diabetes mellitus in der 3o. bis 41. Schwangerschaftswoche (ge-

zählt ab der letzten Periode. Die dazugehörigen numerischen Konzentrationswerte und Standardabweichungen finden sich in Tab. 2.
Der Wochenmittelwert schwankt in der 3o. bis 41. Schwangerschaftswoche zwischen 5,9 und 13,8 ng/ml. Die Werte in der 41. SSW stammen von einer Patientin und sind daher für das Gesamtkollektiv nicht repräsentativ. Die Standardabweichung als Maß für die Streuung der Werte ist beträchtlich.
Da die mittlere Schwangerschaftsdauer der 19 Patientinnen 37,1 Wochen beträgt, ist erklärlich, daß in der 39. bis 41. Schwangerschaftswoche nur noch wenige Patientinnen enthalten sind.
Abbildung 2 zeigt deshalb die Verlaufskurve der Wochenmittelwerte nach Synchronisation aller Patientinnen auf den Geburtstermin. Die dazugehörigen numerischen Konzentrationswerte und Standardabweichungen finden sich in Tabelle 3.

Schwangerschaftswoche	$Ö_3$-Mittelwert	Standard-Abweich.	Anz. der Pat.	Anz. der Werte
3o.	6,9	2,o	3	4
31.	6,o	6,o	7	9
32.	5,9	2,7	9	18
33.	7,4	3,3	1o	31
34.	1o,4	4,6	12	53
35.	1o,9	5,3	16	76
36.	12,3	7,4	18	1o6
37.	13,o	8,o	15	82
38.	12,3	4,4	11	51
39.	13,8	2,3	7	26
4o.	12,o	4,4	4	18
41.	3,7	3,5	1	1o

Tabelle 2: Werte zu den Wochenmittelwertverlaufskurven von Östriol im Serum (s. Abb. 1 mit Standardabweichung). In Spalte 4 und 5 sind die Anzahl der Patientinnen und Werte pro SSW eingetragen. Maßeinheit von $Ö_3$ ist ng/ml.

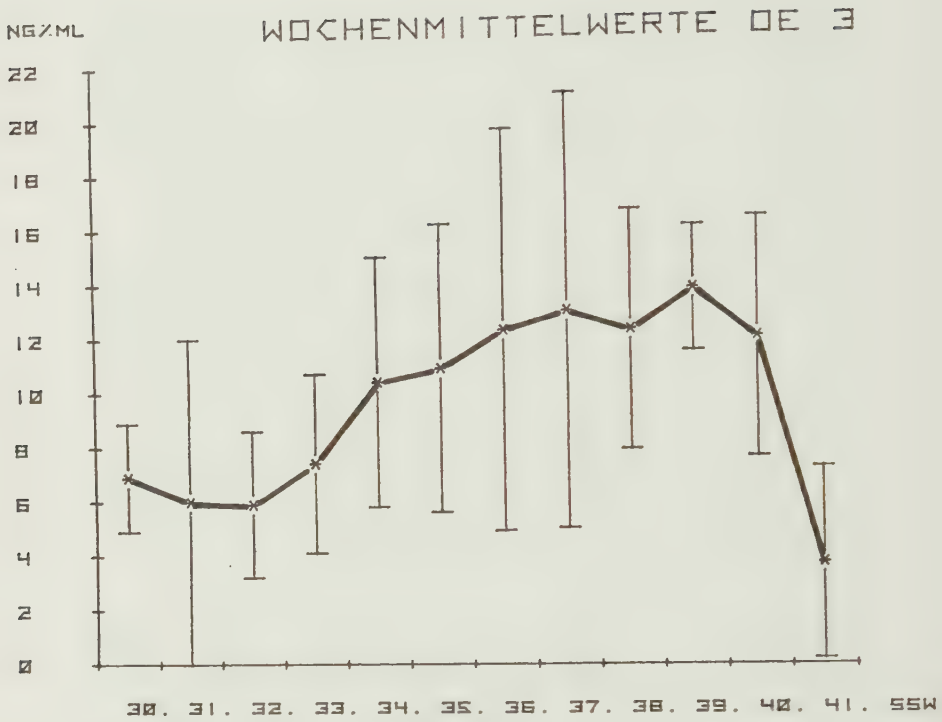


Abb. 1: Verlaufskurve der Wochenmittelwerte von Serum-östriol bei 19 Patientinnen zwischen der 3o. und 41. SSW.
Bei allen Patientinnen wurden mehr als 6 $Ö_3$ - Werte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt. Die Werte sind mit Standardabweichung aufgezeichnet (s. auch Tab. 2).

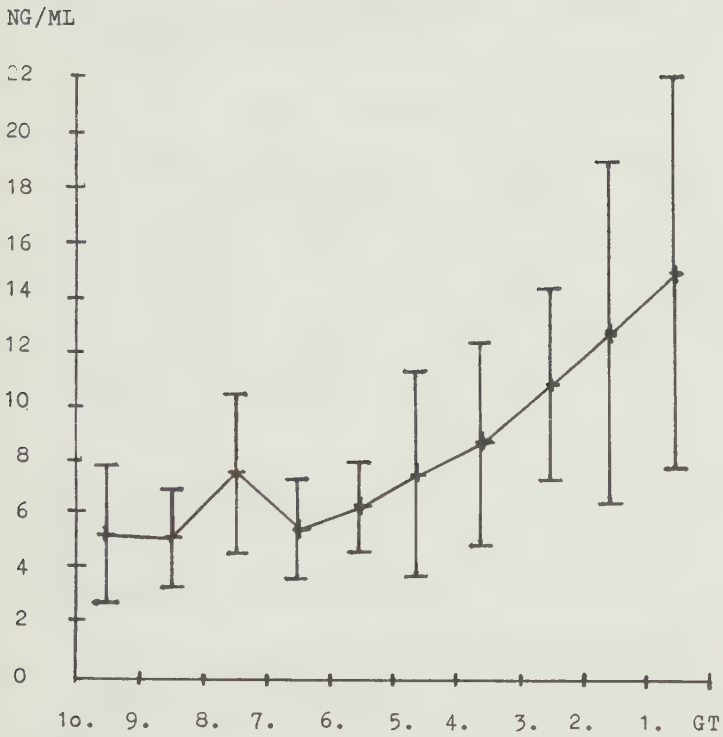


Abb. 2: Verlaufskurve der Wochenmittelwerte von Serum-östriol der 19 Patientinnen synchronisiert auf den Geburtstermin.
Der Wert im Abschnitt 1. bis GT ist der Mittelwert aus allen $Ö_3$- Bestimmungen zwischen dem Zeitpunkt der Entbindung und eine Woche präpartal (siehe auch Tab. 3).
Die x-Achse umfaßt den Zeitraum von der 10. präpartalen Schwangerschaftswoche bis zum Geburtstermin (GT).

Synchronisation auf den Geburtstermin

Wertetabelle zu Abbildung 2

prä-part.-SSW	$Ö_3$-Mittel-wert	Stan-dard-Abweich.	Anz. der Pat.	Anz. der Werte	Min.	Max.
1o.	5,2	2,3	2	2	3,6	6,8
9.	5,1	1,8	4	5	2,7	6,7
8.	7,5	2,5	8	13	3,8	12,o
7.	5,5	1,8	7	18	2,9	9,o
6.	6,1	1,6	7	12	3,2	8,9
5.	7,5	3,7	13	3o	1,8	16,1
4.	8,5	3,7	13	46	1,3	16,5
3.	1o,6	3,5	15	68	2,4	18,8
2.	12,4	6,1	18	88	3,3	35,o
1.	14,7	7,o	18	12o	4,8	5o,5

Tabelle 3: Wochenmittelwerte der Serumöstriole mit Standardabweichung und Minimum sowie Maximum der Östrogen-Ausscheidung in der jeweiligen präpartalen Woche.
Erste präpartale Schwangerschaftswoche umfaßt den Zeitraum vom Tag der Entbindung bis sieben Tage davor.

2. Korrelationen von Serumöstriol zu Serumöstron, Serumöstradiol-17ß, Östrogene im 24h- Urin und dem Geburtsgewicht

Mit Hilfe von Scatterdiagrammen wurde untersucht, ob und wie weit Korrelationen zwischen den individuellen Mittelwerten der Östriolwerte innerhalb des Zeitraumes der letzten drei präpartalen Tage und Geburtstermin einerseits und individuellen Mittelwerten von Serumöstron, -östradiol17ß, Urinöstrogene (24h-Urin) im selben Zeitraum sowie dem Geburtsgewicht des Neugeborenen andererseits vorhanden sind (siehe B, 2.4).

2.1 Östriol : Östron

Abb. 3 zeigt die Korrelation zwischen den individuellen Mittelwerten der Östriolkonzentrationen innerhalb des Zeitraumes der letzten drei präpartalen Tage und Geburtstermin und den individuellen Mittelwerten des Östrons im selben Zeitraum bei 25 Patientinnen. Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,02. Somit liegt keine positive Korrelation vor.

2.2 Östriol : Östradiol-17ß

Abb. 4 zeigt die Korrelation zwischen den individuellen Mittelwerten der Östriolkonzentrationen innerhalb des Zeitraumes der letzten drei präpartalen Tage plus Geburtstermin und den individuellen Mittelwerten des Östradiols im selben Zeitraum bei 27 Patientinnen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,36. Hier liegt also eine (schwach) positive Korrelation vor.

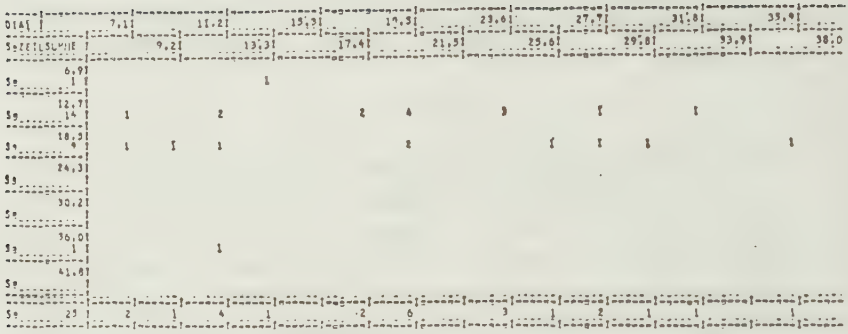


Abb. 3 zu 2.1 Scatter Serumöstriol - Serumöstron
Vertikalspalte: MW von $Ö_3$ (ng/ml); Einteilung in 7 Klassen mit Min. 1,0 ng/ml und Max. 41,8 ng/ml.

Kopfspalte: MW von $Ö_1$ in ng/ml; Einteilung in 16 Klassen mit Min. 5,0 ng/ml und Max. 38,0 ng/ml.

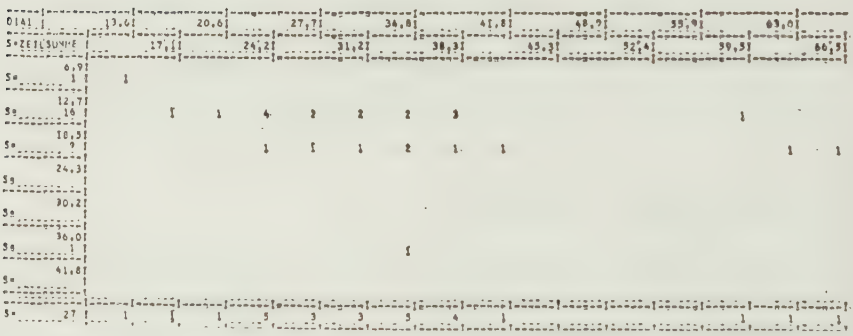


Abb. 4 zu 2.2 Scatter Serumöstriol - Serumöstradiol-17ß
Vertikalspalte: MW von $Ö_3$ in ng/ml; Einteilung in 7 Klassen mit Min. 1,0 ng/ml und Max. 41,8 ng/ml.

Kopfspalte: MW von $Ö_2$ in ng/ml; Einteilung in 16 Klassen mit Min. 10,0 ng/ml und Max. 66,5 ng/ml.

2.3 Serumöstriol : Östrogene im 24h- Urin

Abb. 5 zeigt die Korrelation zwischen den individuellen Mittelwerten der Serumöstriolkonzentrationen innerhalb des Zeitraumes der letzten drei präpartalen Tage und Geburtstermin und den individuellen Mittelwerten der Urinöstrogene im 24h- Urin ebenfalls im Zeitraum der letzten drei präpartalen Tage bei 20 Patientinnen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,53. Somit liegt eine Korrelation vor.

```
ZU  K-S       G008,MITTEL 32
ZU  V-S       G034,MITTEL 37
AUSW,T00020/00030  KW10000 KWT0010
KUR:        0,53
STK:        5,60 STV:        5,21
MIN:        10,0 MAX:        60,0   E:        2,94
MIN:         2,0 MAX:        35,0   E:        1,94

 10,0                                  39,4 mg Gesamtöstro-
 -0--1--2--3--4--5--6--7--8--9--(          gene/24h-Urin
0I
1I
2I        1      1  I
3I              1  I
4I        1      1  I     1
5I           1  1  I  1
6I              1           2
7I           1  1           1
8I
9I
0I
1I
2I
3I
4I                          1
5I
35,0 6I
ng Serumöstriol/ml
```

Abb. 5 zu 2.3 Scatter $Ö_3$ - Östrogene im 24h- Urin

Kopfspalte: MW U.Ö. in mg/24h; Einteilung in 17 Klassen mit Min. 10 und Max. 60 ; Einheit: 2,94 mg/24h

Vertikalspalte: MW $Ö_3$ in ng/ml; Einteilung in 17 Klassen mit Min. 2 und Max. 35; Einheit: 1,94 ng/ml.

2.4 Serumöstriol : Geburtsgewicht

Abbildung 6 zeigt die Korrelation zwischen den individuellen Mittelwerten der Serumöstriolkonzentrationen innerhalb des Zeitraumes der letzten drei präpartalen Tage sowie Geburtstermin und dem Geburtsgewicht bei 19 Patientinnen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,45. Es liegt also eine schwach positive Korrelation vor.

```
ZU  K-S        G034.MITTEL 37
ZU  V-S R031 067.KIND: GEB.GEW.    GRAMM
AUSW.:00019/00019
KOR:        0.45
STK:        5.73 STV:        717.2
MIN:         3.0 MAX:         32.0    E:        1.70
MIN:        2400 MAX:        5000    E:       152.9
```

```
        3,0                                                  32,0 ng Ö3
       -0--1--2--3--4--5--6--7--8--9--0--1--2--3--4--5--6-- ml
2400  0I                          1
      1I
      2I           2
      3I        1         1
      4I
      5I 1                1
      6I                  1
      7I
      8I           1      1      1
      9I        1
      0I        1     1
      1I
      2I
      3I                     1
      4I                     1   1                          1
      5I                         1
5000  6I
Gramm
```

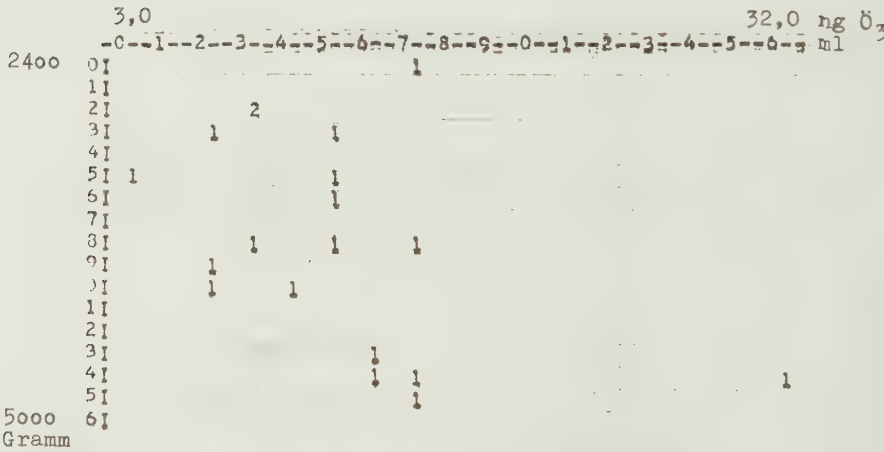


Abb. 6 zu 2.4 Scatter Serumöstriol - Geburtsgewicht

Kopfspalte: MW $Ö_3$ in ng/ml; Einteilung in 17 Klassen mit Min. 3 und Max. 32; Einheit: 1,70 ng/ml

Vertikalspalte: Geburtsgewicht in Gramm; Einteilung in 17 Klassen mit Min. 2400 g und Max. 5000 g. Einheit: 152 g.

3. Verlauf der Tagesmessungen der Serumöstriolkonzentrationen bei 29 Patientinnen vom 24. präpartalen Tag bis zum Tag der Entbindung

3.1 Verlaufskurve der Tagesmittelwerte der Serumöstriolkonzentrationen

Die Verlaufskurve der Östriol- Tagesmittelwerte der 29 Patientinnen zeigt die Abbildung 7 (neben den tageszeitlichen Schwankungen, die unter 3.3 besprochen werden). Die dazugehörigen numerischen Werte finden sich in Tab. 4. Auffallend sind sehr große Schwankungen zwischen den einzelnen Tagen.

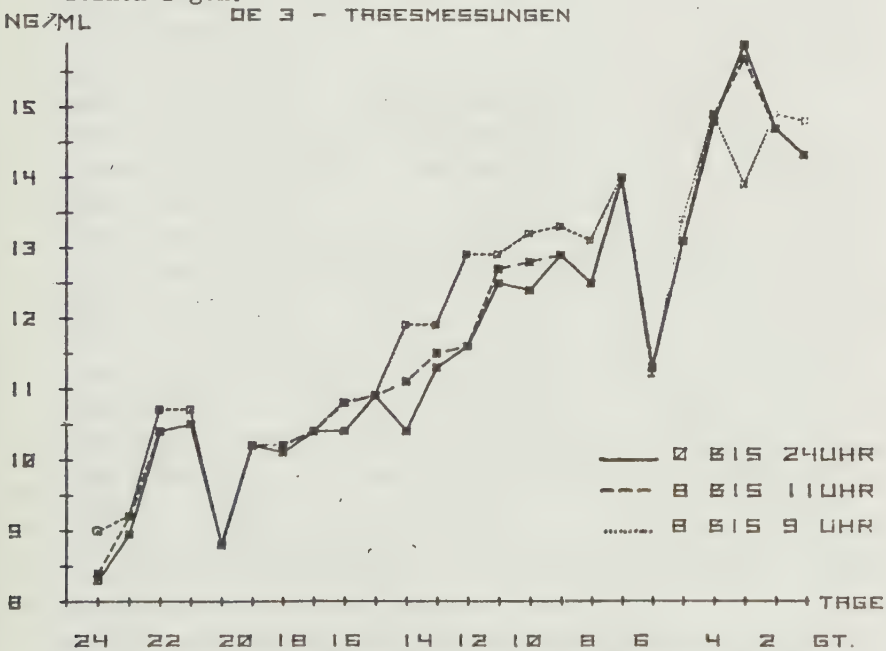


Abb. 7: Unterschiedliche Verlaufskurven ergeben sich aus den für die jeweiligen Tagesmittelwerte herangezogenen Zeitpunkten der Blutentnahme:

1 ——— MW aus allen Messwerten von 0 bis 24 Uhr
2 ---- MW aus den Messwerten von 8 bis 11 Uhr
3 •••• MW aus den Messwerten von 8 bis 9 Uhr

	8 - 9 Uhr			8 - 11 Uhr			0 - 24 Uhr		
Tag vor GT	Ö3-MW	Standard-Abw.	Anz. der Pat.	Ö3-MW	Standard-Abw.	Anz. der Pat.	Ö3-MW	Standard-Abw.	Anz. der Pat.
24.	9,o	2,o	7	8,4	3,1	9	8,3	3,3	12
23.	9,2	4,3	7	9,2	4,3	7	9,o	4,8	12
22.	1o,7	4,3	8	1o,4	4,1	9	1o,4	4,6	12
21.	1o,7	2,7	1o	1o,5	2,6	11	1o,5	2,9	15
2o.	8,8	3,5	1o	8,8	3,3	11	8,8	3,8	15
19.	1o,2	3,7	9	1o,2	3,7	9	1o,2	4,1	13
18.	1o,2	3,3	1o	1o,4	3,3	1o	1o,1	3,6	13
17.	1o,4	3,7	12	1o,8	3,7	12	1o,4	3,9	13
16.	1o,8	3,2	9	1o,9	3,o	1o	1o,4	3,4	17
15.	1o,9	3,8	13	11,1	3,8	13	1o,9	3,9	17
14.	11,9	3,1	1o	11,5	3,8	11	1o,4	3,7	19
13.	11,9	5,o	11	11,5	5,1	13	11,3	5,5	15
12.	12,9	5,2	9	11,6	5,3	12	11,6	5,4	15
11.	12,9	6,7	1o	12,7	6,5	12	12,5	6,9	18
1o.	13,2	5,7	9	12,8	5,7	11	12,4	5,4	18
9.	13,3	8,4	13	12,9	7,9	15	12,9	8,7	18
8.	13,1	5,5	12	12,5	5,4	14	12,5	5,8	17
7.	14,o	5,6	12	14,o	5,6	12	14,o	5,9	17
6.	11,2	3,5	1o	11,3	3,6	13	11,3	3,9	18
5.	13,4	7,1	13	13,1	6,9	14	13,1	7,2	18
4.	14,9	6,2	13	14,9	5,9	15	14,8	6,4	2o
3.	13,9	3,2	15	15,7	9,4	16	15,9	5,7	2o
2.	14,9	11,o	14	14,7	1o,2	16	14,7	11,4	2o
1.	14,8	7,4	14	14,3	7,2	16	14,3	7,8	2o
GT.	11,5	8,7	7	1o,1	8,1	1o	1o,1	8,9	15

Tabelle 4: Numerische Werte zu den Verlaufskurven in der Abbildung 7 für Serumöstriol- Tagesmessungen (Einschränkung: jeweils in dem in der Kopfspalte angegebenen Zeitraum), Standardabweichung und Anzahl der am jeweiligen Untersuchungstag erfaßten Patientinnen.

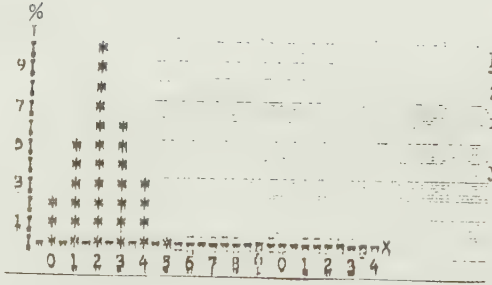
3.2 Verteilung der Serumöstriolwerte

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Tagesmittelwerte aller 29 Patientinnen.
Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Tagesmittelwerte der 19 Patientinnen, bei denen mehr als 6 Serumöstriolwerte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt wurden.

Ein wesentlicher Unterschied in der Werteverteilung zwischen der Gruppe der 29 und der Gruppe der 19 Patientinnen zeigt sich nicht. Darum können bei der Verlaufskurve der Östriol- Tagesmittelwerte alle 29 Patientinnen berücksichtigt werden.

Beide Tabellen ermitteln einen Anstieg der Östriolwerte zum Geburtstermin hin. Bei den Tagesmittelwerten der 29 Patientinnen bewegen sich die meisten Östriolwerte im Zeitraum vom 24. bis 15. Tag vor dem Tag der Entbindung zwischen 7,8 und 11,0 ng/ml (37,8 % aller Werte), während innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage der größte Teil aller Werte zwischen 11,1 und 14,3 ng/ml liegt (27,5 % aller Werte).

Auch zeigt die Tabelle 5, daß Werte, die größer als 17,8 ng/ml sind, in den letzten 14 präpartalen Tagen deutlich häufiger vorkommen als in den zehn davorliegenden Tagen. Somit ist also zwischen dem Zeitraum des 24. bis 15. präpartalen Tage und dem Zeitraum der letzten 14 präpartalen Tage ein Niveauunterschied von 3 bis 4 ng/ml feststellbar; das heißt, die Serumöstriol- Konzentrationen steigen zur Geburt hin an.

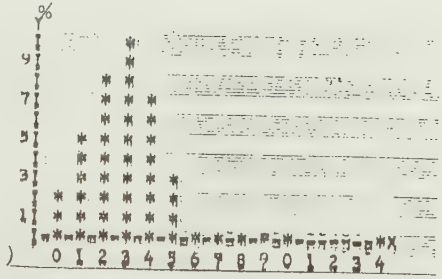


Histogramm Links:

24.-15- präp. Tag (24 Pat.)
x-Achse: $Ö_3$-Klassen 1-15 in ng/ml (s.u.)
y-Achse: Häufigkeit in %

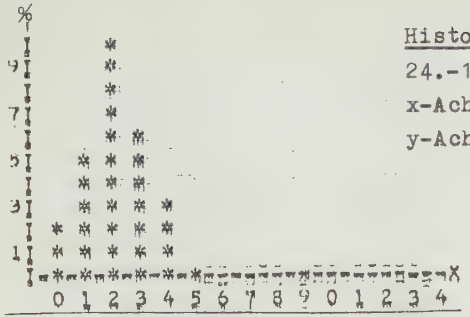
Histogramm rechts:

14.präp.Tag bis GT (29P.)



	V 1	V 2	P 1	P 2	K 1	K 2	Q 1	Q 2	V 0
1,0 - 4,3	7,	14,	6,31 %	5,13 %	7,	14,	6,31 %	5,13 %	21,
4,4 - 7,7	23,	38,	20,72 %	13,92 %	30,	52,	27,03 %	19,05 %	61,
7,8 - 11,0	42,	58,	37,84 %	21,25 %	72,	110,	64,86 %	40,29 %	100,
11,1 - 14,3	26,	75,	23,42 %	27,47 %	98,	185,	88,29 %	67,77 %	101,
14,4 - 17,7	12,	50,	10,81 %	18,32 %	110,	235,	99,10 %	86,08 %	62,
17,8 - 21,0	1,	22,	0,90 %	8,06 %	111,	257,	100,00 %	94,14 %	23,
21,1 - 24,3	0,	3,	0,00 %	1,10 %	111,	260,	100,00 %	95,24 %	3,
24,4 - 27,7	0,	3,	0,00 %	1,10 %	111,	263,	100,00 %	96,34 %	3,
27,8 - 31,0	0,	3,	0,00 %	1,10 %	111,	266,	100,00 %	97,44 %	3,
31,1 - 34,3	0,	2,	0,00 %	0,73 %	111,	268,	100,00 %	98,17 %	2,
34,4 - 37,7	0,	3,	0,00 %	1,10 %	111,	271,	100,00 %	99,27 %	3,
37,8 - 41,0	0,	0,	0,00 %	0,00 %	111,	271,	100,00 %	99,27 %	0,
41,1 - 44,3	0,	0,	0,00 %	0,00 %	111,	271,	100,00 %	99,27 %	0,
44,4 - 47,7	0,	0,	0,00 %	0,00 %	111,	271,	100,00 %	99,27 %	0,
47,8 - 51,0	0,	2,	0,00 %	0,73 %	111,	273,	100,00 %	100,00 %	2,
SUMME	111,	273,	100,00 %	100,00 %	111,	273,	100,00 %	100,00 %	384,

Tabelle 5: Verteilung der Östriolwerte in den letzten 24 präp. Tagen bei 29 Patientinnen. Index 1: 24.-15.präp.Tag. Index 2: 14.präp. Tag bis GT. V: absol. Häufigkeit; P: proz. Häufigkeit; K: absol. kumulierte Häufigkeit; Q: proz. kumulierte Häufigkeit. V 0 = V 1 + V 2



Histogramm links:

24.-15.präp. Tag (15 Pat.)

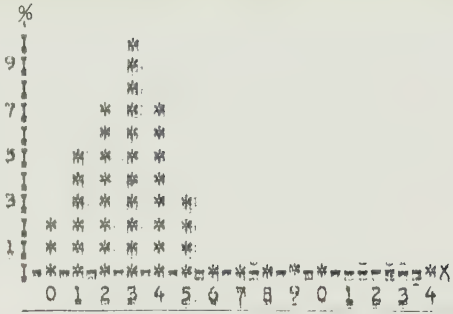
x-Achse: $Ö_3$-Klassen 1-15 (ng/ml)

y-Achse: Häufigkeit in %

Histogramm rechts:

14.präp. Tag bis GT

(19 Pat.)



		I V 1	I V 2	I P 1	I P 2	I K 1	I K 2	I Q 1	I Q 2	I V 0
1,0 -	4,3	7,I	14,I	7,53 %I	5,86 %I	7,I	14,I	7,53 %I	5,86 %I	21,I
4,4 -	7,7	16,I	34,I	17,20 %I	14,23 %I	23,I	48,I	24,73 %I	20,08 %I	50,I
7,8 -	11,0	35,I	46,I	37,63 %I	19,25 %I	58,I	94,I	62,37 %I	39,33 %I	81,I
11,1 -	14,3	22,I	63,I	23,66 %I	26,36 %I	80,I	157,I	86,02 %I	65,69 %I	85,I
14,4 -	17,7	12,I	45,I	12,90 %I	18,83 %I	92,I	202,I	98,92 %I	84,52 %I	57,I
17,8 -	21,0	1,I	21,I	1,08 %I	8,79 %I	93,I	223,I	100,00 %I	93,31 %I	22,I
21,1 -	24,3	0,I	3,I	0,00 %I	1,26 %I	93,I	226,I	100,00 %I	94,56 %I	3,I
24,4 -	27,7	0,I	3,I	0,00 %I	1,26 %I	93,I	229,I	100,00 %I	95,82 %I	3,I
27,8 -	31,0	0,I	3,I	0,00 %I	1,26 %I	93,I	232,I	100,00 %I	97,07 %I	3,I
31,1 -	34,3	0,I	2,I	0,00 %I	0,84 %I	93,I	234,I	100,00 %I	97,91 %I	2,I
34,4 -	37,7	0,I	3,I	0,00 %I	1,26 %I	93,I	237,I	100,00 %I	99,16 %I	3,I
37,8 -	41,0	0,I	0,I	0,00 %I	0,00 %I	93,I	237,I	100,00 %I	99,16 %I	0,I
41,1 -	44,3	0,I	0,I	0,00 %I	0,00 %I	93,I	237,I	100,00 %I	99,16 %I	0,I
44,4 -	47,7	0,I	0,I	0,00 %I	0,00 %I	93,I	237,I	100,00 %I	99,16 %I	0,I
47,8 -	51,0	0,I	2,I	0,00 %I	0,84 %I	93,I	239,I	100,00 %I	100,00 %I	2,I
SUMME		93,I	239,I	100,00 %I	100,00 %I	93,I	239,I	100,00 %I	100,00 %I	332,I

Tabelle 6: Verteilung der Östriolwerte in den letzten 24 präpartalen Tage bei 19 Patientinnen, bei denen in den letzten 14 präp. Tage mehr als 6 Werte ermittelt wurden.
Index 2: 14. präp. Tag bis zum GT. Index 1: 24. - 15. präp. Tag.
V: absolute Häufigkeit; P: prozentuale Häufigkeit; K: absolute kumulierte Häufigkeit
Q: prozentuale kumulierte Häufigkeit. V 0 = V 1 + V 2

3.3 Tagesschwankungen von Östriol im Serum

In Abbildung 7 sind einerseits die Verlaufskurven der Tagesdurchschnittswerte (durchgezogene Linie), andererseits die Verlaufskurven des Durchschnittswertes der Östriolkonzentrationen dargestellt, die von Blutentnahmen zwischen 8 und 9 Uhr (gepunktete Linie) bzw. zwischen 8 und 11 Uhr (gestrichelte Linie) gewonnen wurden.
Die durchschnittlichen Konzentrationen für Serumöstriol der Vormittagsstunden lagen stets über dem Tagesdurchschnittswert mit Ausnahme eines Tagesmittelwertes zwei Tage vor dem Entbindungstermin.

4. Vergleich des Verlaufs von Östriol im Serum zwischen 8 Patientinnen mit spontanem Wehenbeginn (Gruppe A) und 11 Patientinnen mit induzierter Geburtseinleitung (Gruppe B) während der letzten 24 präpartalen Tage

4.1 Verlaufskurven der Tagesmittelwerte der Serumöstriol-Konzentrationen

Abbildung 8 und 9 zeigen die Verlaufskurven der Tagesmittelwerte der Östriolwerte innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei den 8 Patientinnen mit spontanem Wehenbeginn(Gruppe A) bzw. bei den 11 Patientinnen mit induzierter Geburtseinleitung (Gruppe B). Die dazugehörigen numerischen Werte und Standardabweichungen finden sich in Tabelle 7.

4.2 Verteilung der Serumöstriolwerte

Tabelle 8 und 9 zeigen die Verteilung der Östriolwerte innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei den 8 Patientinnen der Gruppe A bzw. den 11 Patientinnen der Gruppe B.

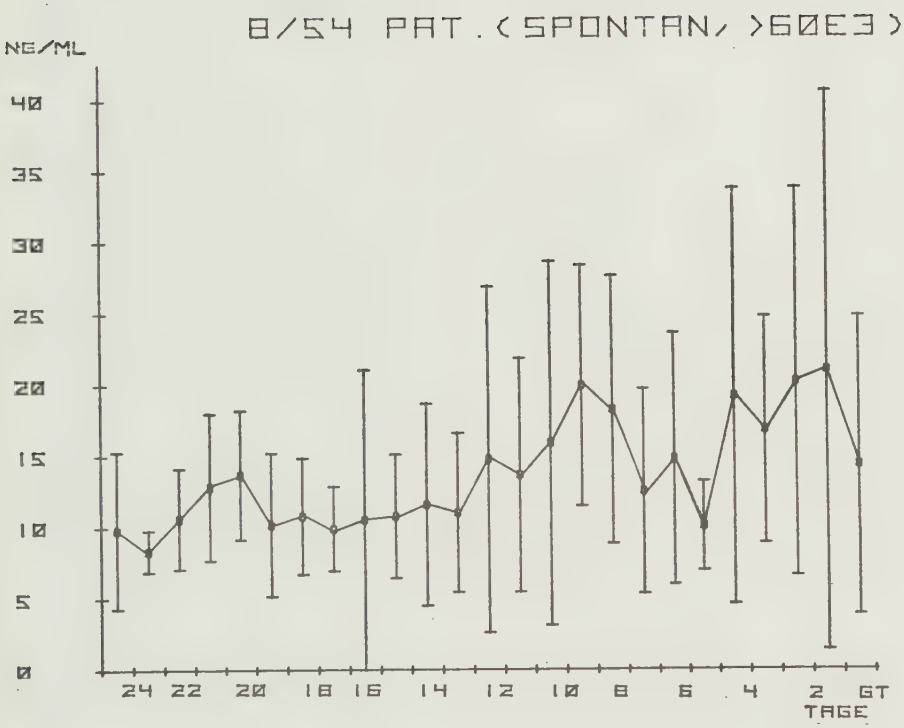


Abb. 8: Verlaufskurve der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei 8 Patientinnen mit spontanem Wehenbeginn (Gruppe A).
Bei allen Pat. wurden mehr als sechs $Ö_3$- Werte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt. Die Tagesmittelwerte sind mit Standardabweichung aufgezeichnet. Numerische Werte s. Tab. 7.

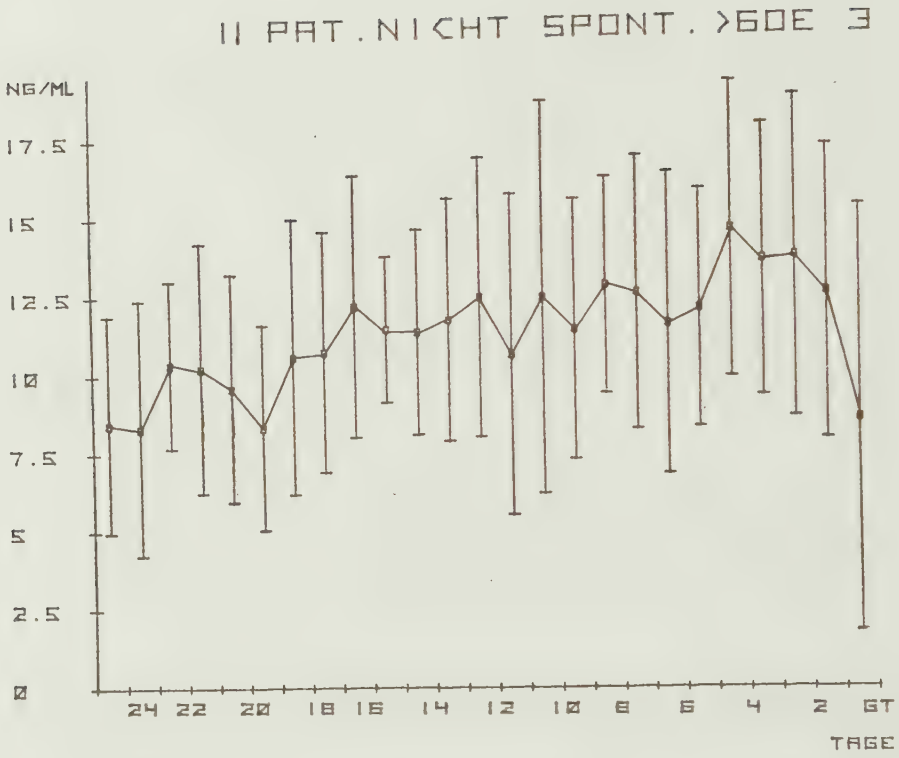
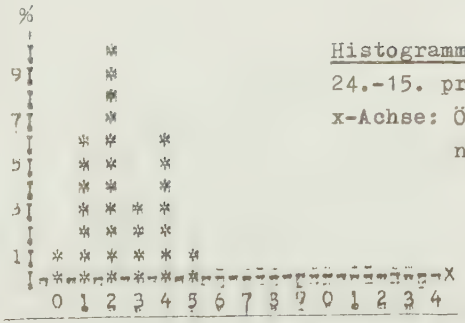


Abb. 9: Verlaufskurve der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei 11 Patientinnen mit induzierter Geburtseinleitung (Gruppe B). Bei allen Patientinnen wurden mehr als sechs $Ö_3$- Werte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt.
Die Tagesmittelwerte sind mit Standardabweichung aufgezeichnet . Numerische Werte s. Tab. 7.

Werte der 8 Pat. von Gruppe A				Werte der 11 Pat. von Gruppe B		
Anz. der Pat.	Standard-Abweich.	$Ö_3$-MW	Tag vor GT	$Ö_3$-MW	Standard-Abweich.	Anz. der Pat.
3	5,5o	9,8o	24.	8,44	3,47	5
3	1,46	8,33	23.	8,32	4,o9	4
3	3,52	1o,6o	22.	1o,34	2,67	7
2	5,16	12,85	21.	1o,22	3,99	6
2	4,53	13,7o	2o.	9,58	3,64	5
3	5,o4	1o,2o	19.	8,32	3,28	5
3	4,o8	1o,8o	18.	1o,57	4,39	7
3	2,97	9,93	17.	1o,72	3,83	6
4	1o,55	1o,55	16.	12,17	4,17	6
3	4,35	1o,8o	15.	11,44	2,32	5
4	7,1o	11,6o	14.	11,35	3,27	6
2	5,59	11,o5	13.	11,73	3,86	7
3	12,18	14,8o	12.	12,44	4,44	8
3	8,23	13,7o	11.	1o,61	5,11	7
4	8,49	15,95	1o.	12,43	6,25	9
2	8,49	2o,oo	9.	11,41	4,13	8
3	9,44	18,3o	8.	12,81	3,43	8
6	7,21	12,55	7.	12,57	4,34	7
8	8,86	14,84	6.	11,58	4,79	6
3	3,14	1o,1o	5.	12,o6	3,77	8
6	14,64	19,25	4.	14,57	4,69	6
6	7,99	16,87	3.	13,6o	4,31	8
3	13,67	2o,27	2.	13,7o	5,1o	9
4	19,69	21,o8	1.	12,55	4,65	1o
4	1o,51	14,38	GT	8,53	6,76	6

Tabelle 7: Numerische Werte zu den Verlaufskurven in Abbildung 8 und 9 für Serumöstriol- Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der am jeweiligen Untersuchungstag erfaßten Patientinnen.



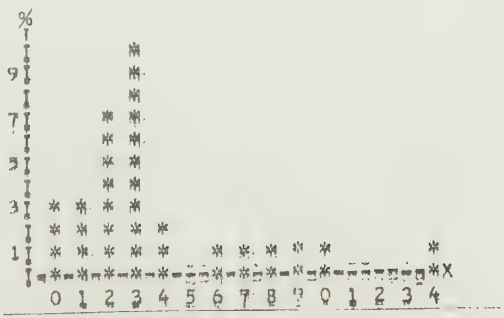
Histogramm links:

24.-15. präp. Tag (5 Pat.)

x-Achse: $Ö_3$-Klassen 1 - 15 in ng/ml (s.u.)

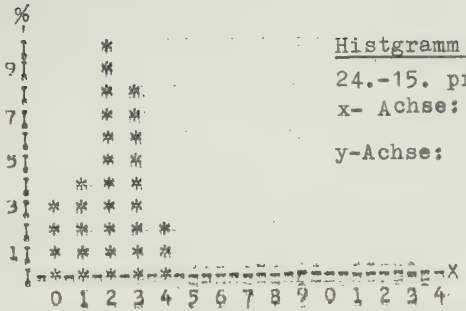
Histogramm rechts:

14.präp. Tag bis GT (8 Pat.)



	V 1	V 2	P 1	P 2	K 1	K 2	Q 1	Q 2	V 0
1,0 - 4,3	1,1	7,1	3,23 %1	9,09 %1	1,1	7,1	3,23 %1	9,09 %1	8,1
4,4 - 7,7	7,1	7,1	22,58 %1	9,09 %1	8,1	14,1	25,81 %1	18,18 %1	14,1
7,8 - 11,0	12,1	18,1	38,71 %1	23,38 %1	20,1	32,1	64,52 %1	41,56 %1	30,1
11,1 - 14,3	3,1	25,1	9,68 %1	32,47 %1	23,1	57,1	74,19 %1	74,03 %1	28,1
14,4 - 17,7	7,1	6,1	22,58 %1	7,79 %1	30,1	63,1	96,77 %1	81,82 %1	13,1
17,8 - 21,0	1,1	0,1	3,23 %1	0,00 %1	31,1	63,1	100,00 %1	81,82 %1	1,1
21,1 - 24,3	0,1	2,1	0,00 %1	2,60 %1	31,1	65,1	100,00 %1	84,42 %1	2,1
24,4 - 27,7	0,1	2,1	0,00 %1	2,60 %1	31,1	67,1	100,00 %1	87,01 %1	2,1
27,8 - 31,0	0,1	3,1	0,00 %1	3,90 %1	31,1	70,1	100,00 %1	90,91 %1	3,1
31,1 - 34,3	0,1	2,1	0,00 %1	2,60 %1	31,1	72,1	100,00 %1	93,51 %1	2,1
34,4 - 37,7	0,1	3,1	0,00 %1	3,90 %1	31,1	75,1	100,00 %1	97,40 %1	3,1
37,8 - 41,0	0,1	0,1	0,00 %1	0,00 %1	31,1	75,1	100,00 %1	97,40 %1	0,1
41,1 - 44,3	0,1	0,1	0,00 %1	0,00 %1	31,1	75,1	100,00 %1	97,40 %1	0,1
44,4 - 47,7	0,1	0,1	0,00 %1	0,00 %1	31,1	75,1	100,00 %1	97,40 %1	0,1
47,8 - 51,0	0,1	2,1	0,00 %1	2,60 %1	31,1	77,1	100,00 %1	100,00 %1	2,1
SUMME	31,1	77,1	100,00 %1	100,00 %1	31,1	77,1	100,00 %1	100,00 %1	108,1

Tab. 8: Verteilung der Östriolwerte in den letzten 24 präp. Tagen bei 8 Pat. mit spontanem Wehenbeginn (Gruppe A). Index 1: 24.-15. präp. Tag. Index 2: 14. präp. Tag bis zum GT. P: prozentuale Häufigkeit; K: absolute kumulierte Häufigkeit; Q: proz. kumulierte Häufigkeit. VO = V1 + V2. Bei allen Pat. wurden in den letzten 14 präp. Tagen mehr als 6 $Ö_3$-Werte ermittelt.



Histgramm links:

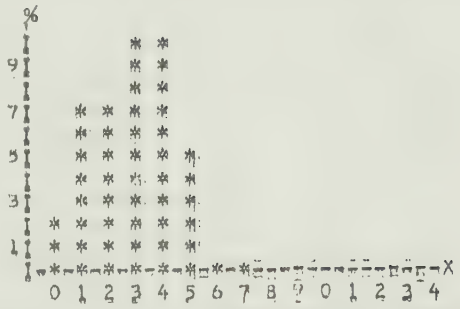
24.-15. präp. Tag (10 Pat.)

x- Achse: $Ö_3$- Klassen 1 - 15 in ng/ml (s.u.)

y-Achse: Häufigkeit in % (s.u.)

Histogramm rechts:

14. präp. Tag bis GT (11 Pat.)



	V 1	V 2	P 1	P 2	K 1	K 2	Q 1	Q 2	V 0
1,0 - 4,3	6,	7,	9,68 %	4,32 %	6,	7,	9,68 %	4,32 %	13,
4,4 - 7,7	9,	27,	14,52 %	16,67 %	15,	34,	24,19 %	20,99 %	36,
7,8 - 11,0	23,	28,	37,10 %	17,28 %	38,	62,	61,29 %	38,27 %	51,
11,1 - 14,3	19,	38,	30,65 %	23,46 %	57,	100,	91,94 %	61,73 %	57,
14,4 - 17,7	5,	39,	8,06 %	24,07 %	62,	139,	100,00 %	85,80 %	44,
17,8 - 21,0	0,	21,	0,00 %	12,96 %	62,	160,	100,00 %	98,77 %	21,
21,1 - 24,3	0,	1,	0,00 %	0,62 %	62,	161,	100,00 %	99,38 %	1,
24,4 - 27,7	0,	1,	0,00 %	0,62 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	1,
27,8 - 31,0	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
31,1 - 34,3	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
34,4 - 37,7	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
37,8 - 41,0	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
41,1 - 44,3	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
44,4 - 47,7	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
47,8 - 51,0	0,	0,	0,00 %	0,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	0,
SUMME	62,	162,	100,00 %	100,00 %	62,	162,	100,00 %	100,00 %	224,

Tabelle 9: Verteilung der Östriolwerte in den letzten 24 präp. Tagen bei 11 Pat. mit induzierter Geburtseinleitung (Gruppe B). Index 1: 24.-15. präp. Tag. Index 2: 14. präp. Tag bis GT. V: absol. Häufigkeit. P: proz. Häufigkeit. K: absolute kumulierte Häufigkeit. Q: proz. kumulierte Häufigkeit. VO = V1 + V2. Bei allen 11 Pat. wurden in den letzten 14 präpartalen Tagen mehr als 6 $Ö_3$- Werte ermittelt.

5. Vergleich des Verlaufs von Östriol im Serum zwischen 06 Patientinnen mit präpartalem Abfall der Urinöstrogene (Gruppe C) und 13 Patientinnen ohne präpartalen Abfall der Urinöstrogene (Gruppe D) während der letzten 24 präp. Tage

5.1 Verlaufskurve der Tagesmittelwerte der Serumöstriol-Konzentrationen

Abbildung 10 und 11 zeigen die Verlaufskurven der Tagesmittelwerte der Östriolmessungen innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei sechs Patientinnen mit einem Abfall der Urinöstrogene am Tag der Geburt um mehr als 20 Prozent gegenüber dem Durchschnittswert der letzten drei präpartalen Tage (Gruppe C) bzw. bei 13 Patientinnen ohne diesen präpartalen Abfall der Urinöstrogene (Gruppe D). Die dazugehörigen numerischen Werte für Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der am jeweiligen Untersuchungstag erfaßten Patientinnen finden sich in Tabelle 10.

5.2 Verteilung der Serumöstriolwerte

Tabelle 11 und 12 zeigen die Verteilung der Serumöstriolwerte innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei sechs Patientinnen der Gruppe C bzw. bei elf Patientinnen der Gruppe D.

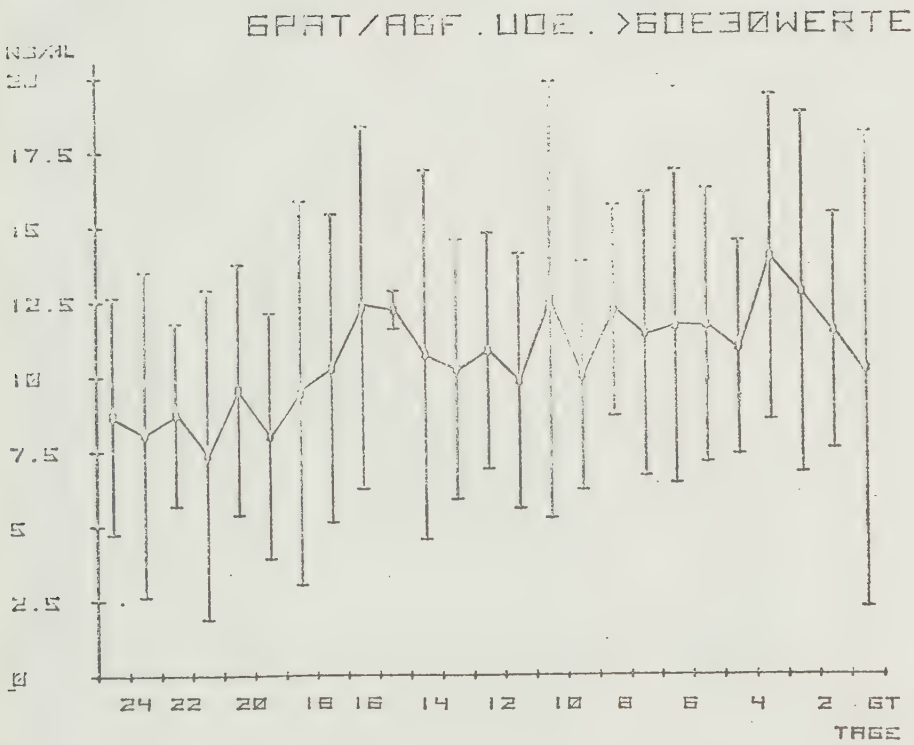


Abb. 10: Verlaufskurve der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei 6 Patientinnen mit präpartalem Abfall der Urinöstrogene (Gruppe C).
Bei allen Pat. wurden mehr als sechs $Ö_3$- Werte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt. Die Tagesmittelwerte sind mit Standardabweichung aufgezeichnet. Numerische Werte siehe Tab. 10.

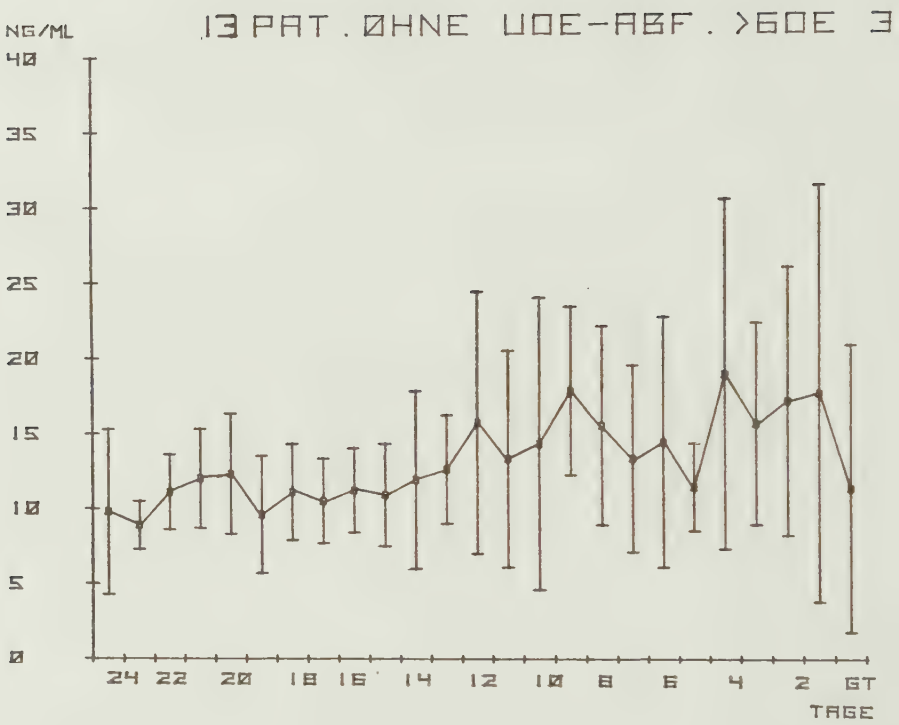
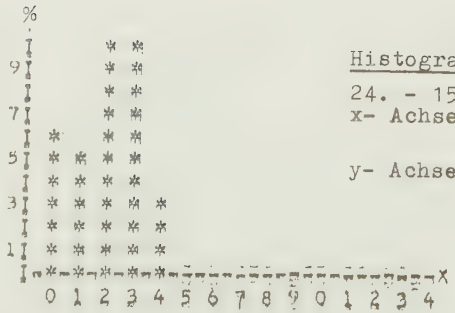


Abb. 11: Verlaufskurve der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum innerhalb der letzten 24 präpartalen Tage bei 13 Patientinnen ohne präpartalen Abfall der Urinöstrogene (Gruppe D).
Bei allen Pat. wurden mehr als sechs $Ö_3$- Werte innerhalb der letzten 14 präpartalen Tage ermittelt. Die Tagesmittelwerte sind mit Standardabweichung aufgezeichnet. Numerische Werte siehe Tab. 10.

Werte der 6 Pat. von Gruppe C				Werte der 13 Pat. von Gruppe D		
Anz. der Pat.	Standard-Abweich.	$Ö_3$-MW	Tag vor GT	$Ö_3$-MW	Standard-Abweich.	Anz. der Pat.
3	3,96	8,7o	24.	9,8o	5,5o	3
2	5,44	8,o7	23.	8,9o	1,6o	4
3	3,o6	8,73	22.	11,1o	2,5o	7
2	5,52	7,4o	21.	12,oo	3,3o	6
2	4,2o	9,58	2o.	12,3o	4,oo	3
3	4,12	8,o3	19.	9,6o	3,9o	5
4	6,44	9,47	18.	11,1o	3,2o	7
3	5,17	1o,3o	17.	1o,5o	2,8o	6
4	6,o9	12,33	16.	11,2o	2,8o	7
2	o,64	12,25	15.	1o,9o	3,4o	5
4	6,19	1o,75	14.	11,9o	5,9o	6
2	4,36	1o,25	13.	12,6o	3,6o	5
2	3,96	1o,87	12.	15,7o	8,7o	5
3	4,28	9,86	11.	13,3o	7,2o	5
3	7,33	12,6o	1o.	14,3o	9,6o	7
2	3,84	1o,o5	9.	17,8o	5,6o	4
3	3,54	12,23	8.	15,5o	6,6o	7
6	4,76	11,44	7.	13,3o	6,2o	8
5	5,26	11,68	6.	14,4o	8,3o	8
2	4,6o	11,72	5.	11,4o	2,9o	6
4	3,59	1o,97	4.	18,9o	11,6o	9
5	5,46	14,oo	3.	15,6o	6,7o	9
3	6,o5	12,82	2.	17,1o	8,9o	7
3	3,95	11,52	1.	17,6o	13,8o	8
2	7,97	1o,23	GT	11,3o	9,5o	6

Tabelle 10: Numerische Werte zu den Verlaufskurven in Abbildung 10 und 11 für Serumöstriol- Mittelwert, Standardabweichung und Anzahl der am jeweiligen Untersucungstag erfaßten Patientinnen.



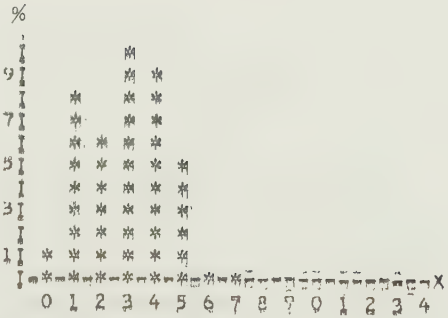
Histogramm links:

24. - 15. Tag präpartal (5 Pat.)
x- Achse: $Ö_3$- Klassen 1 - 15 in ng/ml (s.u.)

y- Achse: Häufigkeit in % (s.u.)

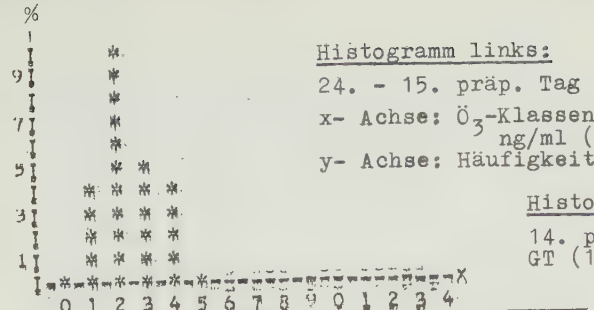
Histogramm rechts:

14. präp. Tag bis GT (6 Pat.)



	V 1	V 2	P 1	P 2	K 1	K 2	Q 1	Q 2	V 0
1,0 - 4,3	6	4	17,65 %	3,57 %	6	4	17,65 %	3,57 %	10
4,4 - 7,7	5	21	14,71 %	18,75 %	11	25	32,35 %	22,32 %	26
7,8 - 11,0	10	18	29,41 %	16,07 %	21	43	61,76 %	38,39 %	28
11,1 - 14,3	10	28	29,41 %	25,00 %	31	71	91,18 %	63,39 %	38
14,4 - 17,7	3	24	8,82 %	21,43 %	34	95	100,00 %	84,82 %	27
17,8 - 21,0	0	15	0,00 %	13,39 %	34	110	100,00 %	98,21 %	15
21,1 - 24,3	0	1	0,00 %	0,89 %	34	111	100,00 %	99,11 %	1
24,4 - 27,7	0	1	0,00 %	0,89 %	34	112	100,00 %	100,00 %	1
27,8 - 31,0	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
31,1 - 34,3	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
34,4 - 37,7	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
37,8 - 41,0	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
41,1 - 44,3	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
44,4 - 47,7	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
47,8 - 51,0	0	0	0,00 %	0,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	0
SUMME	34	112	100,00 %	100,00 %	34	112	100,00 %	100,00 %	146

Tab. 11: Verteilung der Östriolwerte in den letzten 24 präp. Tage bei 6 Pat. mit einem präpartalen Abfall der Urinöstrogene (Gruppe C). Index 1: 24. - 15. präp. Tag. Index 2: 14. präp.Tag bis zum GT. V: absolute Häufigkeit; P: proz. Häufigkeit; K: absol. kumulierte Häufigkeit; Q: proz. kumulierte Häufigkeit. VO = V1 + V2. Bei allen Pat. wurden mehr als 6 $Ö_3$- Werte in den letzten 14 präpartalen Tagen ermittelt.



Histogramm links:

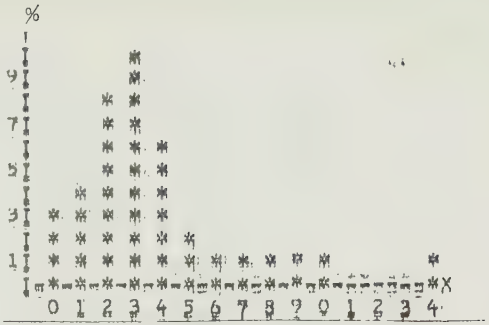
24. - 15. präp. Tag (10 Pat.)

x- Achse: $Ö_3$-Klassen 1 - 15 in ng/ml (s.u.)

y- Achse: Häufigkeit in % (s.u.)

Histogramm rechts:

14. präp. Tag bis GT (13 Pat.)



	V 1	V 2	P 1	P 2	K 1	K 2	Q 1	Q 2	V 0
1,0 - 4,3	1	10	1,69 %	7,87 %	1	10	1,69 %	7,87 %	11
4,4 - 7,7	11	13	18,64 %	10,24 %	12	23	20,34 %	18,11 %	24
7,8 - 11,0	25	28	42,37 %	22,05 %	37	51	62,71 %	40,16 %	53
11,1 - 14,3	12	35	20,34 %	27,56 %	49	86	83,05 %	67,72 %	47
14,4 - 17,7	9	21	15,25 %	16,54 %	58	107	98,31 %	84,25 %	30
17,8 - 21,0	1	6	1,69 %	4,72 %	59	113	100,00 %	88,98 %	7
21,1 - 24,3	0	2	0,00 %	1,57 %	59	115	100,00 %	90,55 %	2
24,4 - 27,7	0	2	0,00 %	1,57 %	59	117	100,00 %	92,13 %	2
27,8 - 31,0	0	3	0,00 %	2,36 %	59	120	100,00 %	94,49 %	3
31,1 - 34,3	0	2	0,00 %	1,57 %	59	122	100,00 %	96,06 %	2
34,4 - 37,8	0	3	0,00 %	2,36 %	59	125	100,00 %	98,43 %	3
37,8 - 41,0	0	0	0,00 %	0,00 %	59	125	100,00 %	98,43 %	0
41,1 - 44,3	0	0	0,00 %	0,00 %	59	125	100,00 %	98,43 %	0
44,4 - 47,8	0	0	0,00 %	0,00 %	59	125	100,00 %	98,43 %	0
47,8 - 51,0	0	2	0,00 %	1,57 %	59	127	100,00 %	100,00 %	2
SUMME	59	127	100,00 %	100,00 %	59	127	100,00 %	100,00 %	106

Tab. 12: Verteilung der Östriolwerte bei 13 Pat. ohne Abfall der Urinöstrogene in den letzten 24 präpartalen Tagen (Gruppe D). Index 1: 24. - 15. Präp. Tag. Index 2: 14. präp. bis GT. V: absolute Häufigkeit; P: prozentuale Häufigkeit; K: absol. kumulierte Häufigkeit; Q: proz. kumulierte Häufigkeit. VO = V1 + V2. Bei allen 13 Pat. wurden mehr als 6 $Ö_3$-Werte in den letzten 14 präp. Tagen ermittelt.

D. Diskussion

Die diabetische Schwangerschaftskomplikation ist dadurch gekennzeichnet, daß der Übergang vom relativen Wohlbefinden des Fetus zum intrauterinen Fruchttod sehr plötzlich erfolgen kann. Die Wahl des günstigsten Geburtstermines stellt sich daher im Rahmen der Überwachung von Risikoschwangerschaften insbesondere beim Diabetes mellitus der Mutter.
Ob die verschiedenen biochemischen Überwachungsmethoden Hinweise auf eine intrauterine Gefährdung des Feten liefern können und damit eine Entscheidungshilfe zur Indikation einer Schwangerschaftsbeendigung bei diesem Risikofaktor geben, wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. Vor allem gilt dies für die klinische Bedeutung der Östrogenbestimmung zur Überwachung von diabetischen Schwangeren. Sowohl über erhöhte Werte (20), normale (12,2) - selbst bei Eintritt eines intrauterinen Fruchttodes - als auch erniedrigte Konzentrationen (09,19) wird berichtet. Andere Autoren betrachten die tägliche Urinöstrogen- und/oder Östriolbestimmung im Serum als sehr genauen Indikator für das fetale Wohlbefinden (05,12,13). Bei gleichbleibenden oder ansteigenden Werten wurde kein Grund zur vorzeitigen Beendigung - unabhängig vom Schweregrad des Diabetes mellitus - gesehen (11).
Die Schwangerschaftsbeendigung ist indiziert (11,14), falls die Östrogenausscheidung - bei täglichen Bestimmungen - mehr als 35 - 40 % im Vergleich zum Mittelwert der drei vorausgegangenen Tage absinkt. 9 von 14 signifikanten Abfällen der Östrogenwerte im Urin wären bei nur zwei Bestimmungen pro Woche nicht entdeckt worden. Danach wird verständlich, warum eine tägliche Bestimmung der Urinöstrogene gefordert wird (05,13,26). Außerdem lassen die Ergebnisse den Schluß zu, daß selbst beim Eintritt eines intrauterinen Fruchttodes normale Urinöstrogene gefunden werden können (12).
Da sich ein Abfall der Östriolproduktion bei Blutuntersuchungen früher manifestiert als bei Harnuntersuchungen, ist

zu erwarten, daß bei engmaschiger Kontrolle des Serumöstriols Gefahrenzustände des Feten eher erkannt werden können.

Aus diesem Grund wurden alle Serumöstriolwerte von Frauen mit Diabetes mellitus, die zwischen 1970 und 1977 in der I. Universitäts- Frauenklinik München überwacht wurden, in einem Computersystem gespeichert. Mit Hilfe dieses Auswertungssystems "MINDIUS" (siehe Material und Methode B 2) konnten die Verläufe von Serumöstriol sowohl isoliert als auch in Korrelation mit klinischen Parametern untersucht und ausgewertet werden.

Da das in der Arbeit verwendete Material nicht auf einer Versuchsplanung beruhte, ist es statistisch nicht auswertbar. Deshalb können die nachfolgend gefundenen Auffälligkeiten nur einer Trendaussage und der Aufstellung von Hypothesen über bestimmte Sachverhalte dienen.

Trotz der umfassenden Überwachung lagen bei einigen Frauen rückblickend nur vereinzelte Werte von Östriol- Bestimmungen vor. Diese vereinzelten Werte mindern zusätzlich die statistische Ausagekraft, verändern die Mittelwerte und erzeugen unerwünschte Schwankungen.
Um dies zu verhindern, wurden von den 29 Patientinnen mit Östriol- Konzentrationsmessungen 19 Frauen ermittelt, bei denen im Zeitraum 14 Tage vor der Geburt bis zum Tag der Entbindung mindestens sechs Mal die Östriol- Konzentrationen im Serum gemessen wurden. Durch diese repräsentative Auswahl bestand die Möglichkeit, Auffälligkeiten für das Gesamtkollektiv hinreichend zu sichern.

Bei den Verlaufskurven wurdenlediglich ein Mal bei der Untersuchung der Tagesmittelwerte und eventuellen tageszeitlichen Schwankungen die Werte aller Patientinnen hinzugezogen (siehe Abb. 7), nachdem vorher durch einen Vergleich der Werteverteilungen kein wesentlicher Unterschied in der Streuung der Werte feststellbar war (vergleiche

Tab. 5 mit Tab. 6).

Die höchste Patientinnen- bzw. Wertezahl findet sich, wird von der letzten Periode ausgegangen, in der 35. bis 37. Schwangerschaftswoche. In diesem Zeitraum wurden die meisten Patientinnen entbunden. Dennoch sind auch die Werte der Patientinnen enthalten, die erst drei oder vier Wochen später niederkamen. Im Verlauf der Wochenmittelwerte ab letzter Periode zeigt sich ein Anstieg der Serumöstriolwerte zur 39. Schwangerschaftswoche mit anschließendem beträchtlichem Abfall zur 41. Schwangerschaftswoche (Abb. 1). Die Werte der 40. und 41. Schwangerschaftswoche sind aber insofern wenig aussagefähig, da sie nur noch die Werte von vier bzw. einer einzigen Patientin enthalten.
Dies läßt sich nach Synchronisation der Wochenmittelwerte des Serumöstriols auf den Geburtstermin bestätigen. Danach steigen die Wochenmittelwerte des unkonjugierten Östriols im Serum ohne größere Schwankungen bis zum Geburtstermin hin an.

Entsprechend zeigte sich bei der zeitlichen Verteilung der individuellen Serumöstriol- Maxima, daß bei 17 von 19 Patientinnen die höchste Östriol- Konzentration im Serum in der Gravidität in den letzten vier Tagen vor der Entbindung gemessen wurde.

Eine tageszeitliche Abhängigkeit der Östriolwerte läßt sich aus den erhobenen Daten nicht ableiten (Abb.7). Zur Beurteilung, ob bei Schwangeren mit Diabetes mellitus ähnliche Tagesschwankungen der Konzentrationen des unkonjugierten Östriols im Serum bestehen wie bei unkomplizierten Schwangerschaften (11) sind gleichmäßig über 24 Stunden verteilte Östriolmessungen erforderlich.

Ein Vergleich der Serumöstriolwerte von Schwangeren mit Diabetes mellitus mit der Östrogenbestimmung im 24- Stunden- Urin (16) zeigt eine positive Korrelation (Abb. 5). Ähnliche Ergebnisse werden von anderen Autoren mitgeteilt

(01a,06a,17a,22a,28a). Hingegen besteht keine ($Ö_1$) oder nur eine schwache ($Ö_2$) Korrelation zwischen der Östriol- und Östron- bzw. Östradiol- Konzentration im Serum (Abb. 3 und 4) (Lit. 01).
Ebenso wie eine positive Korrelation der Urinöstrogene mit dem Geburtsgewicht des Kindes besteht (07,08,15,23,24) findet sich eine solche zwischen den Konzentrationen des Serumöstriols und dem Geburtsgewicht (Abb. 6) (Lit. 21,22).

Entsprechend den Ergebnissen der Urinöstrogen- Bestimmung, aus denen geschlossen werden konnte, daß typische Urinöstrogenverläufe in unterschiedlichen Urinöstrogen- Niveaugruppen bei diabetischen Schwangeren existieren (16), können ähnliche Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen der Östriol- Konzentrationen im Serum gezogen werden. Zwar ist eine Bildung von Niveaugruppen bei der Auswertung der Östriol- Konzentrationen auf Grund der geringen Patientenzahl, der wesentlich stärkeren interindividuellen Streuung der Östriolwerte und teilweise beträchtlicher Tagesschwankungen, nicht in der Weise wie bei den Urinöstrogen- Konzentrationen möglich (16). Es bestehen jedoch deutliche Unterschiede in den Verlaufskurven der Tagesmittelwerte der Östriol- Konzentration im Serum zwischen der Gruppe A (Abb. 8) und der Gruppe B (Abb. 9). Die Tagesmittelwerte für unkonjugiertes Östriol im Serum der Patientinnen mit spontanem Wehenbeginn (Gruppe A; Abb. 8) liegen teilweise bis fast um das Doppelte höher als bei denen mit medizinisch indizierter Geburtseinleitung bzw. primärer Sectio caesarea (Gruppe B; Abb. 9). Hinzukommt ein präpartaler Abfall der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum bei den Patientinnen der Gruppe B. Dieser ist in der Gruppe C innerhalb der letzten drei Tage vor dem Geburtstermin noch deutlicher zu erkennen (Abb. 10) und entspricht dem Verlauf der Östrogenkonzentration im 24-Stunden- Urin (16).

Umgekehrt zeigen die Verlaufskurven der Tagesmittelwerte von Östriol im Serum bei Patientinnen ohne präpartalen Abfall der Urinöstrogene außer einer gewissen tageszeitlichen

Schwankung auch kein Absinken der Werte. Insgesamt werden damit im Vergleich der Serumöstriolwerte von Schwangeren mit Diabetes mellitus mit der Östrogenbestimmung im 24-Stunden- Urin ähnliche Verläufe der Konzentration beobachtet (16). Darüberhinaus lassen sich mit diesem Computerauswertungssystem keine weiteren Schlußfolgerungen ableiten.

Aus Einzelfalldarstellungen geht jedoch hervor, daß sich ein Abfall der Östriolproduktion bei Blutuntersuchungen früher manifestiert als bei Untersuchungen aus dem 24-Stunden- Urin und damit Gefahrenzustände des Feten eher erkannt werden können (12). Ein abschließendes Fallbeispiel soll dies erläutern:
Bei einer 21jährigen trat trotz täglicher Gesamtöstrogenbestimmungen im 24- Stunden- Urin ein intrauteriner Fruchttod in der 38. Schwangerschaftswoche ein. Die Östrogenausscheidung im 24- Stunden- Harn fiel in den letzten vier Tagen vor dem intrauterinen Fruchttod zwar ab, jedoch nicht in dem Maße, daß sie den Geburtshelfer zum Eingreifen veranlaßt hätte. Die Werte der anderen biochemischen Überwachungsmethoden ergaben keinen Hinweis auf die hochgradige Gefährdung des Feten. Lediglich die Konzentrationen des unkonjugierten Östriols, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zunächst geringfügig absanken, zeigten dann innerhalb von 24 Stunden einen sehr starken Abfall. Da die Serumöstriolwerte leider erst nachträglich bestimmt wurden, konnte der starke Abfall der Östriolkonzentration im Serum, der die fetale Notsituation noch vor dem intrauterinen Fruchttod angezeigt hatte, zu keiner geburtshilflichen Maßnahme führen (12).
In nachfolgend ähnlichen Situationen wurde bei einer Urinöstrogen- Ausscheidung, die mehr als 35 % im Vergleich der Mittelwerte der vorausgegangenen drei Tage absank, - fielen die Östriol- Konzentrationen im Serum im Verlauf engmaschiger Kontrollen weiterhin ab - die Schwangerschaft beendet, sofern die übrigen physikalischen Überwachungsmethoden entsprechende Hinweise gaben.

Da aus dem kontinuierlichen Abfall der Urinöstrogenausscheidung und/ oder Östriolkonzentration im Serum bei Graviden mit Diabetes mellitus eine Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung abgeleitet wurde, sich aber - abgesehen von dem Fall des intrauterinen Fruchttodes - im postpartalen Befinden der Kinder gegenüber denen einer Kontrollgruppe keine Unterschiede fanden, bleibt die Frage offen, ob ein weiteres Abwarten bei den Patientinnen mit Diabetes mellitus, die einen deutlichen Östrogenabfall zeigen (mit dem hohen Risiko eines plötzlichen intrauterinen Fruchttodes) gewagt werden kann, ohne damit das "fetal outcome" zu verschlechtern.

Auf Grund der in dieser Pilot- Studie erarbeiteten Auffälligkeiten und Trendaussagen glauben wir, daß mit der elektronischen Erfassung und Auswertung einer großen Anzahl von diabetischen Schwangerschaften, unter Berücksichtigung der in dieser Studie aufgezeigten Verbesserungsmöglichkeiten, weitere wichtige Hinweise zur noch besseren Überwachung dieser Risikoschwangerschaften erhalten werden können.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Pilot- Studie wurden alle Östriolwerte und klinischen Daten von Frauen mit Diabetes mellitus, die zwischen 1970 und 1977 in der I. Universitäts- Frauenklinik München überwacht wurden, mit einem neuartigen Computer-Auswertungssystem ("MINDIUS") untersucht. Dabei spielte der Einsatz der Synchronisation eine besondere Rolle.

Im Verlauf der Wochenmittelwerte, synchronisiert auf den Geburtstermin, ist ein kontinuierlicher Anstieg der Östriolwerte bis zum Geburtstermin hin zu beobachten.

Die höchsten Konzentrationen von unkonjugiertem Östriol im Serum während der gesamten Schwangerschaft wurden in den letzten zwölf präpartalen Tagen gemessen und bei 17 von 19 Patientinnen sogar in den letzten vier Tagen vor der Entbindung.

Ein Vergleich der Serumöstriolwerte von Schwangeren mit Diabetes mellitus mit den Östrogenbestimmungen im 24- Stunden- Urin zeigt eine deutliche positive Korrelation.

Die Tagesmittelwerte für unkonjugiertes Östriol im Serum der Patientengruppe mit spontanem Wehenbeginn (Gruppe A) liegen teilweise bis fast um das Doppelte höher als bei denen mit medizinisch indizierter Geburtseinleitung bzw. primärer Sectio caesarea (Gruppe B).

Selbst in den Fällen mit einem über drei Tage hin kontinuierlichen Abfall der Urinöstrogen- Konzentration (Gruppe C) ebenso wie in den Patientengruppen, bei denen kein Absinken der Urinöstrogene eintrat (Gruppe D) ergab sich ein entsprechendes Verhalten der Östriolwerte im Serum.

Eine Korrelation am Ende der Schwangerschaft zwischen $Ö_3$- und $Ö_1$- bzw. $Ö_2$- Konzentration im Serum besteht nicht.

Mit diesem Computerauswertungssystem sind die gemachten Trendaussagen möglich, lassen aber keine Einzelfalldarstellung zu. Im prospektiven Verlauf einzelner Schwangerschaften mit Diabetes mellitus wird jedoch erkennbar, daß sich zum Teil ein Abfall der Konzentration des unkonjugierten Östriols im Serum eher manifestiert als bei Östrogenbestimmungen im 24- Stunden- Urin, wie beispielhaft aufgezeigt wird

F. LITERATURVERZEICHNIS

(1) BEYERSDORFF, P.: Überwachung der Schwangerschaften von diabetischen Frauen mit Östron- und Östradiol-17ß- Bestimmungen im mütterlichen Serum (1981)

(1a) BOOTS, L.; YOUNGER, J.B.; MULLIS, J.W.; BECK, L.R.: Endocrinology of the maternal-fetoplacental unit. Am.J.Obstet.Gynec. 120, 515 (1974)

(2) DE HERTOGH, R.; THOMAS, K.; HOET, J.J.: Plasma Concentrations of Unconjugated Estrone, Estradiol-17ß, Estriol and HCs throughout Pregnancy in Diabetics and Gestational Diabetics. Diabetologia 12, 457-458 (1976)

(3) DE HERTOGH, R.: Evaluation of Placental Steroids in Diabetic Pregnancy; In: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the newborn 1978. S.292,299. Ed.: Sutherland H.W.; Springer- Verlag Berlin (1979)

(4) DIETEL, H.; KEDING, G.: Die Müttersterblichkeit, eine Richtschnur unseres Handelns. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30, 1 (1970)

(5) DISTLER, W.M.D.; FREEMAN, R.K.; GOEBELSMANN, U.: Unconjugated and total plasma estriol in the management of pregnant Diabetic patients. Am.J.Obstet.Gynec.130,424(1978)

(6) DITTMAR, F.W.: Die Schwangerschaft der zuckerkranken Frau. Dt. Hebammenzeitschr. 5,151(1970)

(6a) DUBIN, N.H.; CRYSTLE, C.D.; GRANNIS, G.F.: Comparison of maternal serum estriol and urinary estrogen determinations as indices of fetal health. Am.J. Obstet.Gynec. 115, 835 (1973)

(7) EASTERLING, W.E.; TALBERT, L.M.: Estriol excretion in normal and complicated pregnancies. Am.J.Obstet. Gynecol. 107, 417 (1970)

(8) FRANDSEN, V.A.; STAKEMANN, G.: Dan. med. Bull. 7, 95-98 (1960)

(9) FRANDSEN, V.A.: Urinary Estriol Excretion in diabetic Pregnancy. Acta Endocrin.40,4oo-6o9(1962)

(10) GEIGY Tabella Documenta

(11) GOEBEL, R.: Konzentration von Östron, Ösradiol-17ß und Östriol in mütterlichen und fetalen Kompartimenten in der Spätschwangerschaft 38-62, 68-74, 117-142 (1975)

(12) GOEBEL, R.; KUSS, E.: Estrogens and Progesterone and other Biochemical Parameters in Pathological Pregnancies. Res. Steroids 465-473(1977)

(13) GOEBEL, R.: Östriolbestimmung im Serum. Gynäkol. Praxis 2, 7-18 (1978)

(14) GOEBELSMANN, U.; FREEMAN, R.K.; MERTMAN, H.J.: Estriol in pregnancy. Am.J.Obstet. Gynecol. 115, 795 (1973)

(15) GREENE, J.W.; SMITH, K.; KYLE, G.C.; TOUCHSTONE, J.K.: The use of urinary estriol excretion in the management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. Am.J.Obstet.Gynecol. 91, 685 (1965)

(16) GUETHNER, B.: Überwachung der Schwangerschaften von diabetischen Frauen mit Östrogenbestimmungen im 24- Stunden- Urin. (1980)

(17) GUGLIUCCI, C.L.; O'SULLIVAN,M.J.; OPPERMANN, W.: Intensive care of the pregnant diabetic Am.J.Obstet.Gynecol. 125, 435 (1976)

(17a) GURPRIDE, E.; GIEBENHAIN,N.E.; TSENG, L.; KELLY, W.G.: Radioimmunassay for estrogens in human pregnancy urine, plasma and amniotic fluid. Am.J.Obstet.Gynec.1o9,897(1971)

(18) HEISIG, N.: Diabetes und Schwangerschaft; Georg Thieme Verlag Stuttgart 120 (1975)

(19) HOBKIRK, R.: Urinary Estrogen Excretion in normal and diabetic Pregnancy. J. of Clin. Endocrin. and Metabol.20,811 (1960)

(20) KLEBE, J.G.; WINKEL, P.; LYNGBYM, J.: Urinary Estriol Excretion in diabetic Pregnancy. Diabetes in Pregnancy in Honour of J. Pedersen (1974)

(21) KNAPSTEIN, P.; MELCHERT, F.: Biochemische Überwachung der Risikoschwangerschaft. Gynäkologe11,158(1978)

(22) LORIAUX, D.L.; RUDER, H.J.; KNAB, D.R.: Estrone sulfate, estrone, estradiol and estriol plasma levels in human pregnancy. J.Clin.Endocrinol.Metab.35,887(1972)

(22a) MATHUR, R.S.; CHESTNUT, S.K.; LEAMING, A.B.; Application of plasma estriol estimations in the management of high-risk pregnancies. Am.J.Obstet.Gynecol.117,210(1973)

(23) PEDERSEN, J.: Acta endocrin. (Kbh) 15,330 (1954)

(24) PERSSON, B.; LUNELL, N.; CARLSTROEM, K.; FURUWJELM, M.: Urinary Estriol Excretion in strictly controlled diabetic Pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 49, 379-384 (1970)

(25) PERSSON, B.; GENTZ, J.: Neonatal Problems in Diabetic Pregnancy and the Newborn 1978, S.38 Ed.: H. Sutherland; Springer 1979

(26) PLOTZ, E.J.; LANG, N.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft Gynäkologe 11, 67 (1978)

(27) POLLWEIN, B.; RAAB, A.: Plotterprogramme. Selbstverlag (1975).

(28) ROVERSI, G.D.; CANUSSIO, V.; GARGIULO, M.: The intensive care of perinatal risk in pregnant diabetics. J. Perinat. Med. 1, 114 (1973)

(28a) SCHOLLER, R.; CASTANIER, M.; FORTIN, M.: Exploration Hormonale de la Grossesse Ed.: R. Scholler. Sepe,Paris.94(1974)

(29) WHITE, P.: Pregnancy Complicating Diabetes Am. J. Med. 7, 609 (1949)

LEBENSLAUF

Albrecht MAIKLER

geboren am:	15.01.1951
Geburtsort:	Munderkingen (Donau), Baden- Württemberg
Eltern:	Georg Maikler
	Johanna Maikler, geb. Schell
1957 - 1961	Besuch der Grundschule in Horb a.N.
1961 - 1969	Besuch des Gymnasiums in Horb a.N.
1969	Abitur
1969 - 1972	Pharmaziestudium mit Praktikum in der Schiller- Apotheke Horb und der Universitätsapotheke Tübingen
1972 - 1980	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität München
1980	3. Teil des medizinischen Staatsexamens und Approbation als Arzt
1980 - 1984	Tätigkeit als Assistenzarzt auf den Abteilungen Innere Medizin, Orthopädie und Dermatologie des Bundeswehr- Krankenhauses Wildbad. Entlassung als Oberstabsarzt der Reserve.
1984 - 1985	Tätigkeit als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung der Dr. Baetzner-Klinik Wildbad